

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

ETIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATOK
HODGKIN-LYMPHOMÁBAN

DR. KERESZTES KATALIN



DEBRECENI EGYETEM, ORVOS-ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM,
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET, III. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA

DEBRECEN
2006

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

ETIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATOK HODGKIN-LYMPHOMÁBAN

DR. KERESZTES KATALIN

TÉMAVEZETŐ: DR. ILLÉS ÁRPÁD EGYETEMI DOCENS

PROGRAMVEZETŐ: DR. NEMES ZOLTÁN EGYETEMI TANÁR

DEBRECENI EGYETEM, ORVOS-ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM,
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET, III. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA

DEBRECEN
2006

BEVEZETÉS

A Hodgkin-lymphoma (HL) malignus lymphoproliferatív betegség, hazánkban évente kb. 160-200 új betegnél diagnosztizáljuk.

Annak ellenére, hogy a HL-es tumorsejtek eredete ma már nyilvánvaló (a germinális centrum B sejteiből származnak), a HL egyértelmű oka továbbra sem tisztázott. Kialakulásában endogén (genetikai és immunológiai) és környezeti tényezők együttes hatása feltételezhető. A HL kiváltásában az infekció szerepe a HL első leírása óta kérdéses, nem véletlenül nevezték Hodgkin-kórnak (HK), mivel a betegség malignus vagy infektív eredete sokáig tisztázatlan volt. Eddig meggyőző etiológiai bizonyítékok egyedül az Epstein-Barr-vírus (EBV) infekcióval kapcsolatosan léteznek, bár a különböző gazdasági fejlettségű, szocioökonómiai állapotú térségek HL-es betegei különböző gyakoriságú EBV pozitivitást mutatnak. Az EBV negatív esetekben a „hit and run mechanizmus” mellett felvetődik egyéb vírusok szerepe a HL kialakulásában. A herpesvírusok mellett az utóbbi időben a hepatitisvírusok felé fordul a figyelem, mivel ezek közül a hepatitis C (HCV), illetve G vírusok (HGV) lymphotrop tulajdonságúak.

A HL-es betegeknél régóta ismert a celluláris immundeficiencia, mely a betegség kezdeti szakaszában is kimutatható, annak előrehaladtával súlyosbodhat. Felvetik, hogy a celluláris immundeficiencia már a betegség kialakulása előtt is fenáll, s esetleg szerepe lehet a HL kialakulásában is.

A HL több szempontból is kiemelkedik az egyéb onkohematológiai betegségek közül. A HL volt az első olyan betegség, melynél a polikemoterápia hatásossága bizonyítást nyert. A HL elsősorban a munkaképes korban levők betegsége, emiatt társadalmi jelentősége túlnő előfordulási arányán. A HL jellemzője, ellentétben az egyéb hematológiai illetve szolid tumorokkal, hogy a malignus Hodgkin, Reed-Sternberg (HRS) sejtek és variánsaik csak 1-2%-ban vannak jelen a daganat szövetben. A tumor tömeg legnagyobb részét a környező reaktív sejtek alkotják (T és B lymphocyták, eosinophilek, plasma, hízó és neutrophil sejtek) stroma sejtek és kötőszövet mellett. Napjainkban, az egyéb onkohematológiai betegségektől eltérően a HL-es betegek 80%-a válik hosszán túlélővé illetve gyógyul meg, de ismert, hogy az egyes betegek életkilátásaiban jelentős különbségek vannak. A betegség kiterjedtségén, stádiumán túl a kezelés eredményességét számos más tényező is befolyásolja. A már ismert prognosztikai markerek mellett újabbak keresése folyik napjainkban is. A betegek követése során nyilvánvalóvá vált, hogy a terápia késői szövődményei gyakoriak, amelyek jelentősen csökkentették a betegek tartós

túlélését és rontották életminőségüket. A HL kezelésében napjainkban egyre inkább a „beteg köpontúság” kerül előtérbe, rizikó adaptált kezelésre törekszünk, melynek célja a minél több beteg meggyógyítása a késői kezelési szövődmények csökkentése mellett. A diagnosztikus módszereink javulása, a stádiumhoz és prognosztikai tényezőkhöz adaptált kezelés, a szupportív terápia lehetőségeinek bővülése – jelentősen növelték a HL-es betegek túlélési, gyógyulási esélyét. A Debreceni Egyetem, Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézetének III. sz. Belgyógyászati Klinikáján az 1970-es évek elejétől tart a HL-es betegek kezelése és gondozása. 2000-ben kapcsolódtam be a klinika HL-es betegeinek vizsgálatába. A HL a hematológia sikertörténete, ismereteink az elmúlt bő évtizedben jelentősen gyarapodtak. Eredményeink javítása azonban továbbra sem nélkülözheti az egyes munkacsoportoknak a HL-es betegek gondozásával szerzett tapasztalatainak, a betegek jellemzőinek, prognosztikai faktoroknak, a kezelés korai és késői szövődményeinek nyomonkövetését és ennek közreadását.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Kezelt HL-es betegek EBV asszociációjának vizsgálata, összefüggések keresése az EBV pozitivitás és a betegek klinikai, kezelési és túlélési paraméterei között.
2. A HCV illetve HGV pozitivitás felmérése betegeinknél, s eredményeink klinikai, kezelési adatokkal való egybevetése.
3. Célul tűztük ki tartósan remisszióban levő vagy már gyógyult HL-es betegek tartós immunológiai eltéréseinek mélyrehatóbb vizsgálatát. Vizsgálni kívántuk, hogy van-e különbség a *Helicobacter pylori* (HP) fertőzöttség gyakoriságában, virulenciájában a HL-esek és az átlagpopuláció között, tekintettel a HL-eseknél tapasztalható immunológiai eltérésekre. Megfigyelhető-e eltérés a HP pozitív illetve negatív HL-esek között a klinikai, kezelési adatokat és immunológiai paramétereket tekintve?
4. Célul tűztük ki HL-es betegek nyirokcsomóiban a szöveti eosinophilia illetve mastocytosis prognosztikai szerepének retrospektív vizsgálatát.
5. Vizsgálni kívántuk a mediastinalis bulky tumorral (MBT) rendelkező HL-esek klinikai jellemzőit, kezelési és túlélési eredményeit. A kezelés után visszamaradó mediastinalis residuum gyakori és az ilyen bizonytalan (uncertain) komplett remisszió (CRu) esetén értékelni akartuk a ¹⁸F-dezoxi-D-glükóz (FDG)- pozitron emissziós tomographia (PET) klinikai gyakorlati használhatóságát.
6. Fel akartuk mérni HL-es betegeinknél a második malignus tumor (MMT) jelentkezését összefüggéseket keresve az alkalmazott kezeléssel, s ebből következtetéseket akartunk levonni az újonnan felismert HL-es betegek kezelésének megtervezésére is.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

1. Betegek

A DEOEC, Belgyógyászati Intézet III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 1970-től 2004-ig kezelésre került illetve rendszeres gondozás alatt álló HL-es betegek adatait elemeztük. Az adatgyűjtéshez a rendelkezésre álló írásos és számítógépes dokumentációkat (ambulánslapokat, kórlapokat, klinikai és kórbonctani zárójelentéseket) és a Medsolution egészségügyi informatikai programrendszert használtuk.

A HL diagnózisát mindig a megfelelő szövettani mintából történő hisztopatológiai vizsgálat biztosította, a szövettani altípusokat (melyeket általánosan használt angol nevük kezdőbetűivel jelöltünk) Lukes és Butler kritériumai, majd a REAL/WHO osztályozás szerint határozták meg. A betegség kiterjedtségének megállapítása klinikai vizsgálatokon, az Ann-Arbor-i elveken és annak Cotswolds-i módosításán alapult. A betegek kezelése mindig az éppen érvényben levő terápiás protokollok szerint történt. Kezelési csoportjaik a következők voltak: csak radioterápia (RT), csak kemoterápia (KT), illetve kombináltan tervezett radio-, kemoterápia (CMT). A terápiás válaszokat (teljes (komplett) remisszió – KR, részleges (parciális) remisszió – PR, nem reagáló beteg – NR) a WHO ajánlásai alapján határoztuk meg.

2. Módszerek

EBV asszociáció HL-ben, hatása a kezelési és túlélési eredményekre

A vizsgálatok formalin fixált, paraffinba ágyazott szövettani metszet felhasználásával történtek.

1. Immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok: A HL-es betegek szövettani mintáinak revidálása a WHO szerint CD15, CD20, CD30, CD45, EMA, BCL-6, ALK1 monoklonális ellenanyagok felhasználásával történt.

A latens membránprotein (LMP)1, Epstein-Barr nukleáris antigén (EBNA)2 fehérjék detektálását egérben termelt monoklonális ellenanyagok (Dako) felhasználásával végeztük.

2. In situ hibridizáció (ISH): Az Epstein-Barr korai RNS-t (EBER) EBV oligonukleotid kittel (Novo-Castra) mutattuk ki a gyártó által mellékelt protokoll alapján.

3. DNS-izolálás és polimeráz láncreakció (PCR): A DNS intaktságát a humán β -globin gén egy 210 bp nagyságú szakaszának amplifikálásával ellenőriztük. Az EBV kimutatását célzó PCR vizsgálatokhoz a továbbiakban csak a β -globin-pozitív mintákat használtuk. Az EBV kimutatása során a vírus BamHI-W fragment large internal repeat régiójának egy 171

bp-os szakaszát amplifikáltuk. A vírus kimutatásakor touchdown, hotstart PCR technikát alkalmaztunk. A vizsgálathoz pozitív kontrollként EBV-fertőzött B95-8 lymphoblastoid sejtvonalból izolált DNS-t használtunk.

HCV, HGV infekció vizsgálata betegeinknél

A HCV-t, HGV-t nested PCR-rel mutattuk ki az Országos Gyógyintézeti Központ Vírus Nukleinsav Laboratóriumában, illetve a Johan Béla Országos Epidemiológiai Központban. A HBsAg előfordulását enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technikával vizsgáltuk vérből.

Immunológiai eltérések, Helicobacter pylori infekció HL-es betegeinknél

A vizsgálatok heparinnal alvadásgátolt vérből történtek.

1. Lymphocyta szubpopulációk meghatározása: A sejtfelszíni differenciálódási antigén (CD) markerek alapján történt, fluoreszcens festékkel konjugáltatott monoklonális ellenanyagok segítségével. A mintákat Coulter QPREP protokoll alapján dolgoztuk fel, s Coulter EPICS-XL-4 áramlási citométeren értékeltük ki.
2. Intracitoplazmatikus citokinek meghatározása: a CD4+ és CD8+ sejtekben, Coulter EPICS-XL-4 áramlási citométerrel történt.
3. Szolúbilis citokinek mérése: ELISA-val határoztuk meg.

Helicobacter pylori fertőzöttség vizsgálata:

A friss HP fertőzés kimutatására ¹³C urea kilégzési tesztet végeztünk (BreathMATTM, Finnigan).

A krónikus HP infekciót a HP ellenes IgG és IgA kimutatásával ELISA technikával (Dia. Pro Diagnostic Bioprobes) igazoltuk.

A citotoxin-asszociált protein (Cag)A elleni IgA-és IgG izotípusú antitesteket ELISA-val mutattuk ki.

Eosinophil és hízósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata HL-es betegek szövettani mintáiban

Az eosinophilia mértékét paraffinba ágyazott haematoxin eosinnal festett metszetben vizsgálták a Patológiai Intézetben 5 véletlenszerűen kiválasztott, nagy nagyítású látótérben. Az egy látótérben látható összes sejt százalékos arányában adták meg az eosinophil sejtek mennyiségét, majd ezt átlagolták az 5 látótérre vonatkoztatva. Két csoportot alakítottunk ki. Első csoport: amennyiben az eosinophil sejtek átlagos aránya

nem érte el az 5%-ot a reaktív sejtek között, eosinophil infiltráció szempontjából negatívnak tekintettük a metszetet. Második csoport: az eosinophil sejt átlagos aránya $\geq 5\%$ esetén eosinophiliát állapítottunk meg. A hízósejtek kimutatása paraffinba ágyazott szövettani metszetben a hízósejtekre specifikus tryptase ellenes monoklonális antitest felhasználásával, IHC vizsgálattal történt. Az eosinophilia megállapításával azonos módon, szöveti mastocytosisnak az $\geq 5\%$ hízósejt arányt tekintettük.

Mediastinalis bulky tumor betegeinknél és FDG-PET vizsgálattal szerzett tapasztalataink

Az MBT, CRu megállapítása a Cotswolds-i konferencia javaslata alapján történt.

A PET vizsgálatok a PET Centrumban General Electric gyártmányú, GE 4096 Plus típusú, egésztest PET-kamerával készültek. A vizsgálatokat pozitronbomló FDG jelzőanyag $5,4 \pm 2,4$ mCi (200 ± 89 MBq) átlagos dóziséval végezték (tskg-ként átlagosan $80 \mu\text{Ci}$ - $2,96$ MBq FDG). Fokális, fiziológiás variációként nem értelmezhető farmakonhalmozás esetén a tumor/háttér arány (TBR) szolgált a döntés alapjául. Háttérnek tekintették az ellenoldal megfelelő területét, ha ott nem volt érintettség, illetve a megközelítőleg azonos mélységben elhelyezkedő szomszédos lágyrészt. Az eredmények alapján három csoport volt kialakítható: FDG-PET felvétel alapján egyértelműen negatív, $\text{TBR} > 3$ tumor pozitív és $\text{TBR} \leq 3$ kérdéses pozitív. A negatív és kérdéses pozitív PET eredményű betegek szoros követése fizikális, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokkal történt. A PET vizsgálattal egyértelműen pozitív esetekben - ha több, egymástól független régió is érintett volt - a betegek további kezelésben részesültek. Amennyiben a PET pozitivitás egyetlen régiót érintett, szövettani vizsgálatot végeztünk az eredmény igazolására.

Második malignus tumor (MMT) gondozott betegeinknél

Az MMT diagnózisa klinikai és szövettani vizsgálaton alapult. Az MMT-k között a bőrrákot nem vizsgáltuk.

Az analízisek során a túlélést Kaplan-Meier módszere szerint határoztuk meg.

A statisztikai elemzések (χ^2 , Mann-Whitney-teszt, Fischer-féle egzakt teszt, multivariate analysis, log-rank teszt) során a $p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai analízisekhez SPSS 13. statisztikai programot használtunk.

EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK

EBV asszociáció HL-ben, hatása a kezelési és túlélési eredményekre

109 HL-es beteg (45 nő, 64 férfi) közül 47 (43%) volt LMP1 pozitív, EBNA2 pozitívitas nem volt, így II-es latenciatípus volt megállapítható. Az LMP1 pozitív minták mindegyike PCR vizsgálattal pozitív volt. EBER kimutatása 41 beteg szövettani mintájából történt, 18 (44%) volt pozitív. A 23 negatív minta között 4 PCR vizsgálattal pozitív lett, LMP1 pozitív nem volt. A különbséget a PCR vizsgálat nagyobb érzékenysége magyarázta. Ugyanakkor a PCR - ellentétben az IHC és ISH vizsgálatokkal - alkalmatlan a környezeti reaktív sejtek pozitívitasának megkülönböztetésére a HRS sejtektől. Az EBV pozitívak (LMP1 pozitívitas alapján) illetve negatívak klinikai, kezelési adatai és kezelésre való reagálása szignifikánsan nem különböztek egymástól. Az EBV negatívak teljes illetve eseménymentes túlélését valamivel kedvezőbbnek találtuk, de szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk. Adataink alapján Magyarország vizsgált észak-keleti régiójában a betegek EBV asszociációja a közepesen iparosodott országokra volt jellemző. A HL és EBV asszociáció betegségmodelleket vizsgálva betegeink egyértelműen egyikbe sem voltak besorolhatóak, azonban a jellemző betegségcsoportok többé-kevésbé reprezentálódtak, ami a terület eltérő gazdasági fejlettségével, a népesség szocioökonómiai különözöségével volt magyarázható.

HCV, HGV infekció vizsgálata betegeinknél

111 HL-es beteg közül nested PCR vizsgálattal 10 esetben (9%) HCV, 9 betegnél (8,1%) HGV és ezek közül 2 betegnél (1,8%) HCV és HGV koinfekció igazolódott. ELISA vizsgálattal 1 beteg volt (0,9%) hepatitis B vírus (HBV) fertözött. A magyarországi véradók adataihoz hasonlítva a HGV pozitívitas nem jelentős, másfélszeres gyakoriságú volt, a HCV pozitívitas azonban tízszeres emelkedést mutatott betegeinknél, a HBV infekció gyakorisága nem különbözött. A hepatitis vírus pozitív és negatív betegek klinikai és kezelési jellemzőiben eltérést nem tapasztaltunk. A kevés nemzetközi adat is ellentmondó a HL és a HCV, HGV kapcsolatát illetően, adataink alapján csak a HCV etiológiai szerepe merülhet fel, de egyértelmű következtetés nem volt levonható.

Immunológiai eltérések, Helicobacter pylori infekció HL-es betegeinknél

Legalább két éve komplett remisszióban levő, 127 HL-es beteget vizsgáltunk. A perifériás vérben HL-seknél a CD3+, CD4+ sejtek százalékos aránya szignifikánsan

csökkent, ugyanakkor a CD8+, CD19+, CD56+ sejtek százalékos aránya és a késői aktivált CD3+/HLADR+ T sejtek százalékos aránya szignifikánsan emelkedett a referens csoporthoz hasonlítva. HL-ben az interleukin (IL)-4 expresszió – a Tc2 sejtek kivételével – szignifikánsan csökkent. Az IL-10 expresszió mind a CD4+, mind a CD8+ sejtekben szignifikánsan emelkedett HL-eseknél. A szolúbilis citokineket vizsgálva HL-eseknél az interferon (IFN)- γ szint a perifériás vérben szignifikánsan csökkent, míg az IL-10 szint szignifikánsan emelkedett. Vizsgálataink alapján a tartós immunszuppresszív állapot, mely a gyógyult, vagy hosszú ideje komplett remisszióban levő HL-es betegekben kimutatható volt, esetleg a HL-t megelőzően is fennállhat és talán egyik tényezője lehet a HL kialakulásának.

A 127 HL-es beteg közül ^{13}C urea kilégzési teszt alapján 45 (35%) volt HP pozitív, a 60 egészséges kontrollnál az infekció 25 betegnél (42%) volt kimutatható, lényeges különbség a csoportok között nem volt. A szerológiai vizsgálatokkal kimutatott HP fertőzöttségi arányban és a virulencia faktor expressziójában a HL-esek és a kontroll csoport között szignifikáns eltérést nem találtunk. A HP pozitív és negatív HL-esek klinikai és kezelési adataiban számottevő különbség nem volt. A HP pozitív HL-eseknél szignifikánsan fokozódott CD8+/IL-10 termelés és emelkedett CD3+/HLADR+ százalékos sejtarány mellett a sejtek csökkent mértékű CD14+/CD16+ expresszióját találtuk. A CD3+/HLADR+ sejtek százalékos aránya növekedésének oka általában infekció, mely lehetett a HP fertőzés is. A CD14+/CD16+ sejtek arányának csökkenése összefüggésben állhatott a HP infekció monocyták proliferációját gátló hatásával. A HP fertőzöttség következménye lehetett a CD8+ sejtek fokozott IL-10 termelése is, melynek pontos mechanizmusa nem ismert.

Eosinophil és hízósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata HL-es betegek szövettani mintáiban

104 HL-es (50 nő, 54 férfi) vizsgálatakor szöveti eosinophiliát a betegek 62%-nál, mastocytosist 75%-nál találtunk. Az eosinophil illetve hízósejt pozitívak és negatívak klinikai adatainak összehasonlításakor szignifikáns eltérést nem találtunk. Mind az általános (OS), mind az eseménymentes túlélés (EFS) a szöveti eosinophilia illetve hízósejt negatívaknál volt a legkedvezőbb. A szöveti eosinophilia illetve hízósejtes beszűrődés együttes hatásának vizsgálatakor is az egyaránt eosinophil és hízósejt negatívak túlélési paraméterei (OS, EFS) voltak a legkedvezőbbek, bár szignifikáns különbséget egyik esetben sem tudtunk kimutatni. Ugyanakkor a klinikai gyakorlatban jelenleg használt

prognosztikai tényezők alapján vizsgálva az EFS-t illetve OS-t, kedvező prognózisú betegeknél szignifikánsan jobb OS-t tapasztaltunk a kedvezőtlen prognózisúakhoz képest, az IPS 0-3 betegcsoportnál szignifikánsan kedvezőbb EFS és OS paramétereket találtunk az IPS ≥ 4 betegcsoporthoz képest. Az irodalmi adatok megoszlanak a szöveti eosinophilia szerepét illetően, a hízósejtes beszűrődéssel kapcsolatos vizsgálatok száma kevés. Tapasztalataink alapján úgy tűnik, hogy a szöveti eosinophilia és mastocytosis (akár együttes) prognosztikai ereje sem jelent előnyt a jelenleg érvényes klinikai gyakorlat számára. A kérdés meggyőző eldöntésére a centrumok nagyszámú HL-es betegeinek további vizsgálatait javasoljuk.

Mediastinalis bulky tumor betegeinknél és az FDG-PET vizsgálattal szerzett tapasztalataink

193 HL-es beteg közül 42 (22%) volt MBT-s. Az MBT-sek szignifikánsan nagyobb százalékban kerültek felismerésre a korai stádiumban és fiatalabbak voltak, bár a különbség nem volt szignifikáns. A szövettani altípusokat tekintve az MBT-sek között lymphocyta predominans, nodularis lymphocyta predominans beteg nem volt. A kezelésben jelentős eltérés volt, mivel az MBT-sek 100%-a kombinált kezelést (CMT) kapott. Arányaiban több MBT-s betegnél történt nagy dózisú terápia (HDT) és a későbbiek folyamán autológ hematopoietikus transzplantáció (AHSCT). Az MBT-s betegek gyógyulási esélyei (OS, relapsusmentes túlélés paraméterei) a korábbi évtizedek tapasztalataival ellentétben nem voltak rosszabbak a MBT nélküliekhez képest, ami magyarázható volt a nagy tumor volumen kedvezőtlen hatását ellensúlyozó alacsonyabb átlagéletkorral, a kedvezőbb tumor stádiummal, s a CMT-vel. Igaz, a két csoportot tekintve a CMT, az arányaiban több HDT és AHSCT, PET vizsgálat az MBT-s betegek gyógyulását költségesebbé tette a másik csoporthoz képest. Az sem hagyható figyelmen kívül, hogy a CMT késői szövődményei esetleg még évek, évtizedek múlva is jelentkezhetnek még, amelyek a hosszú távú túlélést befolyásolhatják.

A kezelést követően visszamaradó intrathoracalis residuum gyakorisága mintegy 20%-os a HL-eseknél, ami az újabb terápia szükségességének eldöntését tekintve gondot okoz. Gyakorlatunkban MBT-seknél az FDG-PET vizsgálat indikációja a kezelést követően, a hagyományos képalkotó vizsgálatokkal kimutatható mediastinalis reziduális terime viabilitásának megítélése volt. MBT nélkülieknél mediastinalis illetve egyéb lokalizációjú residuum volt a javallat. Nyolc MBT-s betegünknek történt összesen 11 FDG-PET vizsgálata, illetve 19 MBT nélküli betegünknek 20 vizsgálata. Eredményeinket

tekintve MBT-seknél a négy pozitív vizsgálat közül egy bizonyult tévesen pozitívnak, MBT nélkülieknél azonos arányban a nyolc pozitív esetből kettő volt tévesen pozitív. MBT-s betegeinknél a hat negatív FDG-PET vizsgálat után egy esetben következett be relapsus a vizsgálatot követően 23 hónappal később. MBT nélkülieknél a 11 negatív FDG-PET vizsgálat után egy esetben alakult ki relapsus a vizsgálat után 14 hónappal. A két vizsgált csoportban összesen két kérdéses pozitív vizsgálat után a betegek remisszióban maradtak. Tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján a negatív PET vizsgálatok legalább egy évig közel 100%-ban biztosítanak arról, hogy progresszió illetve relapsus nem alakul ki. A pozitív vizsgálatok prediktív értékét viszont számos tényező befolyásolja. Ilyen lehet a gyulladás, infekció jelenléte, a kezelések vége és a PET vizsgálat között eltelt idő, és más egyenlőre még ismeretlen faktorok. Az FDG-PET vizsgálatok és klinikai követéses adatok eredményeink alapján jó egyezést mutattak.

Második malignus tumor gondozott betegeinknél

470 beteg adatait értékeltük. Az átlagos betegkövetési idő 10,2 év (9 hó-33 év) volt. 34 esetben (7,2%) MMT jelentkezett, 26 alkalommal szolid neoplasma (5,5%), 8 betegnél (1,7%) hematológiai malignitás. Az előbbieket között a bronchopulmonalis tumor, az utóbbiak között a nem-Hodgkin lymphoma (NHL) volt a leggyakoribb. A hematológiai malignitásoknál a HL diagnózisakor a betegek általában idősebbek voltak, mint a későbbi szolid tumoros HL-esek. A szolid tumoros betegek átlagéletkora a HL diagnózisakor 38,1 év (18-59 év), a későbbi hematológiai malignitásoknál 45 év (17-64 év) volt. A latencia idő a szolid tumor megjelenése előtt átlagosan 13,5 év (1-33 év) volt, a hematológiai malignitásnál rövidebb időszak, átlagosan 3,2 év (9 hó-12 év). Bár a HL kezelése és a MMT között szignifikáns összefüggést nem találtunk, kiemelhető volt, hogy szolid tumorosoknál a 20 kemoterápiás kezelés (KT) közül 17 esetben, a későbbi hematológiai tumorosoknál 8 KT közül 6 esetben alkiláló citosztatikumot tartalmazó (CV(O)PP illetve variánsai) kezelés történt. A HL-esek gondozása során a MMT időben történő felismerésére fokozott figyelmet kell fordítani. A jelenlegi kezelési elvek mellett (alkilezőszerek háttérbe szorulása, érintett mezős irradiáció a kiterjesztett mezős helyett, kisebb sugárdózis) várhatóan a MMT gyakorisága csökkenni fog.

ÖSSZEFOGLALÁS-MEGÁLLAPÍTÁSOK

Munkánk eredményeit és az új megállapításokat a következőkben foglalom össze:

1. Az EBV infekció a magyarországi HL kialakulásában is jelentős szerepet játszhat, mivel a betegek mintegy felében az EBV kimutatható. Az EBV pozitivitás gyakoribb volt a férfiaknál és a kevert sejtes szövettani altípus esetén. Beteganyagunk egyik HL-EBV asszociáció betegségmodellbe sem volt besorolható, azonban az egyes betegcsoportok többé-kevésbé reprezentálódtak. Az EBV asszociációjú HL-es betegek kezelési és túlélési eredményei nem különböztek szignifikánsan az infekció nélküliekétől.
2. A magyarországi HL kialakulásában a HGV-nek a szerepe nem valószínű, a HCV etiológiai tényezőként nem kizárható.
3. Az immunológiai eltéréseket tekintve HL-eseknél az IL-10, TGF- β túlprodukciónak találtuk, mely a HL kialakulásának egyik tényezője is lehet. HL-es betegekben a *Helicobacter pylori* infekció gyakorisága és virulenciája nem különbözött az egészséges kontroll csoporttól. A HP pozitív HL-esekben észlelt CD3+/HLADR+ sejtek arányának és a CD8+ sejtek IL-10 expressziójának növekedése, valamint a CD14+/CD16+ monocyták arányának csökkenése a HP infekció következménye is lehetett.
4. Az eosinophil és hízósejtek vizsgálatának HL-es betegek szövettani mintáiban nem tapasztaltuk prognosztikai szerepét, s így véleményünk szerint, e vizsgálat nem jelent előnyt a klinikai gyakorlat számára. A kérdés eldöntésére a centrumok nagyszámú HL-es betegeinek együttes elemzését javasoljuk.
5. Megerősítettük, hogy CMT alkalmazásával a mediastinalis bulky tumorról rendelkezők kezelési és túlélési eredményei nem térnek el szignifikánsan a többi HL-eshez képest. Bizonyítottuk, hogy az FDG-PET alkalmas a HL-es betegek kezelés utáni reziduális tumorszöve életképességének megítélésére és így segítséget jelent a további terápiás lépések eldöntéséhez.
6. Igazoltuk, hogy a második malignus tumor gondozott betegeinknél jelentős kezelési szövődmény, mintegy 8%-ban fordult elő, leggyakoribb szolid tumor a tüdődaganat, leggyakoribb hematológiai malignitás az NHL volt. A szolid neoplasmák a kezelést követően akár évtizedekkel később is jelentkezhetnek. Időben történő felismerésükre a betegek gondoztása során fokozott figyelmet kell fordítani, a jelenlegi HL-es kezelési elvek mellett gyakoriságuk várhatóan csökkenni fog.

PUBLIKÁCIÓ

AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ KÖZLEMÉNYEK IDŐRENDI JEGYZÉKE

1. **Keresztes K**, Miltényi Zs, András Cs, Illés Á: Második malignus tumor gondozott Hodgkin-kóros betegeinknél. *Magy Onkol.* 2002; **46**: 247-251.
2. **Keresztes K**, Miltényi Zs, Takács M, Horányi M, Illés Á: Hepatitis C és G vírus infekció Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Belorv Arch.* 2002; **55**: 139-144.
3. **Keresztes K**, Vadász Gy, Miltényi Zs, Lengyel Zs, Dévényi K, Illés Á: Mediastinalis bulky tumor Hodgkin-kórban, ¹⁸F-Dezoxi-D-Glukóz pozitronemissziós tomográfiás vizsgálattal szerzett tapasztalataink. *Magy Belorv Arch.* 2003; **56**: 167-174.
4. **Keresztes K**, Takács M, Horányi M, Miltényi Zs, Illés Á: HCV and HGV infection in Hodgkin's disease. *Pathol Oncol Res.* 2003; **9**: 222-225.
5. **Keresztes K**, Lengyel Zs, Dévényi K, Vadász Gy, Miltényi Zs, Illés Á: Mediastinal bulky tumour in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual masses. *Acta Haematol.* 2004; **112**: 194-199.
IF: 1,373
6. **Keresztes K**, Aleksza M, Baráth S, Miltényi Zs, Váróczy L, Gergely L, Sipka S, Illés Á: Helicobacter pylori fertőzés Hodgkin-kóros betegeken. *Hemat Transzf.* 2004; **3**: 187-193.
7. **Keresztes K**, Bessenyei B, Szöllősi Z, Beck Z, Miltényi Zs, Nemes Z, Oláh É, Illés Á: Magyarországi Hodgkin-lymphomás betegek Epstein-Barr vírus asszociációjának vizsgálata. *Orv Hetil.* 2005; **30**: 1575-1582.
8. **Keresztes K**, Miltényi Zs, Bessenyei B, Beck Z, Szöllősi Z, Nemes Z, Oláh É, Illés Á: Epstein-Barr vírus asszociáció Hodgkin-lymphomában, hatása a kezelési és túlélési eredményekre. *Hemat Transzf.* 2005; **38**: 65-75.
9. Aleksza M, **Keresztes K**, Baráth S, Sipka S, Illés Á: Immunológiai eltérések hosszan túlélő Hodgkin-kóros betegeken. *Magy Immunol.* 2005; **4**: 19-25.
10. **Keresztes K**, Miltényi Zs, Bessenyei B, Beck Z, Szöllősi Z, Nemes Z, Oláh É, Illés Á: Association between the Epstein-Barr virus and Hodgkin's lymphoma in the North-Eastern part of Hungary: Effects on therapy and survival. *Acta Haematol.* 2006; **2**: 101-107. **IF: 1,373**
11. **Keresztes K**, Simon Zs, Szöllősi Z, Nemes Z, Tárkányi I, Illés Á: Eosinophil és hízósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata Hodgkin-lymphomás betegek szövettani mintáiban. *Hemat Transzf.* 2006; **39**: 55-61.

12. **Keresztes K**, Baráth S, Aleksza M, Miltényi Zs, Gergely L, Váróczy L, Sipka S, Illés Á: Helicobacter pylori infection in Hodgkin's lymphoma. J Gastroenterology. 2006; közlésre beadva.
13. **Keresztes K**, Szöllősi Z, Simon Zs, Tárkányi I, Nemes Z, Illés Á: Retrospective analysis of the prognostic role of tissue eosinophil and mast cells in patients with Hodgkin's lymphoma. Pathol Oncol Res. 2006; közlésre beadva.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ SZOROSAN NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK IDŐRENDI JEGYZÉKE

14. Illés Á, **Keresztes K**, Miltényi Zs, Váróczy L, Olvasztó S, Redl P, Gergely L, Dankó K: Hodgkin-kóros beteg kezelésének szokatlan késői szövődményei. Magy Belorv Arch. 2002; **55**: 105-109.
15. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Váróczy L, Illés Á: Vese és ureter eltérések kezelt Hodgkin-kóros betegek között. Magy Onkol. 2002; **4**: 351-355.
16. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Lakos G, Váróczy L, Miltényi L, Illés Á: Károsodik-e a mellékpajzsmirigy a Hodgkin-kór kezelése során? Magy Belorv Arch. 2002; **55**: 135-138.
17. Illés Á, Gergely L, Miltényi Zs, **Keresztes K**, Olvasztó S, Redl P, Dankó K: Rare, late complications in a patient with Hodgkin's disease. Haematologia. 2002, **32**: 509-518.

IF: 0,293

18. Miltényi Zs, Garai I, Édes I, Galajda Z, Tóth L, **Keresztes K**, Váróczy L, Illés Á: Korai coronariasclerosis Hodgkin-kórban. Magy Belorv Arch. 2003; **4**: 157-162.
19. Illés Á, Biró E, Miltényi Zs, **Keresztes K**, Váróczy L, András Cs, Sipka S, Bakó Gy: Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. Acta Haematol. 2003; **109**: 11-17. **IF: 1,874**
20. Váróczy L, Miltényi Zs, **Keresztes K**, Gergely L, Remenyik É, Illés Á: Malignus kórképek halmozódása krónikus lymphoid leukémiában szenvedő betegünkénél. Magy Belorv Arch. 2003; **56**: 123-126.
21. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Lakos G, Váróczy L, Miltényi L, Illés Á: Is the treatment of Hodgkin's disease detrimental to the parathyroid gland? Acta Haematol. 2004; **112**: 148-151. **IF: 1,373**
22. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Garai I, Édes I, Galajda Z, Tóth L, Illés Á: Radiation-induced coronary artery disease in Hodgkin's disease. Card Rad Med. 2004; **5**: 38-43.
23. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Váróczy L, Mekkel G, Illés Á: Súlyos rhabdomyelízissel járó gluténszenzitív enteropathia. Magy Belorv Arch. 2004; **57**: 44-47.

24. Illés Á, **Keresztes K**, Miltényi Zs, Molnár Zs: A Hodgkin-kór hazai epidemiológiai és kezelési adatai – A Hodgkin-kór Munkacsoport beszámolója. Hemat Transzfuziol. 2004; **3**: 155-165.
25. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Újhelyi L, Kovács J, Illés Á: Nephrosis szindrómával járó Hodgkin-kór. Orv Hetil. 2005; **25**: 1357-1360.
26. Miltényi Zs, Székely Gy, **Keresztes K**, Végh J, Váróczy L, Simon Zs, Gergely L, Illés Á: Gyógyult Hodgkin-lymphomás betegek kezelésének késői szövődményei. Magy Belorv Arch. 2005; **58**: 25-31.
27. Váróczy L, **Keresztes K**, Gergely L, Illés Á, Takács M, Horányi M, Miltényi Zs, Simon Zs, Illés Á: Hepatitisvírus infekciók gyakorisága és autoimmun jelenségek non-Hodgkin-lymphomás betegeknél. Magy Belorv Arch. 2005; **58**: 11-15.
28. Miltényi Zs, Székely Gy, Simon Zs, **Keresztes K**, Illés Á: Arteria carotis-eltérések kezelt Hodgkin-lymphomás betegek között. Magy Onkol. 2005; **49**: 343-347.
29. Beck Z, **Keresztes K**, Bessenyei B, Szöllösi Z, Kis A, Oláh É, Illés Á: Az Epstein-Barr vírus ZEBRA fehérjéinek expressziója magyarországi Hodgkin-lymphomás betegeken: látens vagy lítikus ciklus? Orv Hetilap. 2006; **33**: 1539-1544.
30. Barát S, Aleksza M, **Keresztes K**, Tóth J, Sipka S, Szegedi Gy, Illés Á: Immunregulatory T cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's lymphoma. Acta Haematol. 2006; közlésre elfogadva, **IF:1,373**
31. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Végh J, Székely Gy, Váróczy L, Simon Zs, Gergely L, Illés Á: What is the price of survival in Hodgkin's lymphoma? Int J Haematol. 2006; közlésre beadva.

SZCIENTOMETRIA

1. In extenso megjelent vagy elfogadott közlemények száma (ebből elsőszerzős): 28 (10)
2. Angol nyelvű: 8 (3)
3. Magyar nyelvű: 20 (7)
4. Összesített impakt faktor: 7,659
5. Citációs index (független): 11