

**DOKTORI (PhD) Értekezés**

**Dr. Virga Bálint**

**Klinikopatológiai határesetek Hodgkin lymphomában**

**Debreceni Egyetem**

**Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

**Debrecen, 2025.**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Klinikopatológiai határesetek Hodgkin lymphomában**

**Dr. Virga Bálint**

**Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád**



**DEBRECENI EGYETEM**

**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2025.**

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	4
1. Bevezetés.....	7
2. Irodalmi áttekintés.....	8
2.1 A klasszikus Hodgkin lymphoma patobiológiája és klinikai jellemzői .....	8
2.2 A cHL kezelése során jelentkező NHL.....	11
2.2.1 A cHL és NHL társulási formái.....	11
2.2.2 Incidencia, nemzetközi adatok .....	12
2.2.3 Etiológiája, patogenezise.....	12
2.3 A szürke zóna lymphoma.....	14
2.3.1 A szürke zóna lymphoma mint önálló entitás felismerése, intermedier lymphoma a cHL és DLBCL között.....	14
2.3.2 MGZL mint önálló entitás. Lymphoma a PMBL és NS cHL között. A 2022-es WHO klasszifikáció .....	15
2.3.3 Epidemiológia .....	16
2.3.4 MGZL kezelése.....	17
3. Célkitűzés.....	17
4. Betegek és módszerek.....	18
5. Eredmények.....	19
5.1. cHL-NHL társulási formái .....	19
5.1.1 Refrakter betegek.....	21
5.1.2 Relabáló betegek.....	23
5.1.3 Klonalitás vizsgálatok eredményei .....	25
5.2. A szürke zóna lymphomával kezelt betegek .....	26
6. Megbeszélés .....	33
6.1 A klasszikus Hodgkin lymphomás betegek körében jelentkező secunder non-Hodgkin lymphomával szerzett tapasztalataink.....	33
6.2 A szürke zóna lymphomával szerzett tapasztalataink.....	37
7. Új megállapítások .....	42
8. Összefoglalás .....	43
9. Summary.....	44
10. Irodalomjegyzék .....	45
11. Tárgyszavak. ....	49
12. Köszönetnyilvánítás.....	49
13. Közlemények. ....	50

## Rövidítések jegyzéke

<b>Rövidítés</b>	<b>Definíció</b>
<sup>18</sup> FDG-PET/CT	18-fluoro-deoxyglükóz pozitron emissziós tomográfia
ABVD	doxorubicin, bleomicin, vinblastin, dacarbazin tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
AHSCT	autológ haemopoeticus őssejt transzplantáció
BEACOPP	bleomicin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin és prednison tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
BEAM	carmustin, etoposid, cytarabin, melphalan tartalmú kombinált kemoterápiás kezelés
BOB1	B cell-specific coactivator protein
BV	brentuximab vedotin
CD	cluster of differentiation
cHL	klasszikus Hodgkin lymphoma
CHOP	cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
CR/CMR	komplett remisszió/ komplett metabolikus remisszió
cfDNS	keringő szabad deoxyribonukleinsav
ctDNS	keringő tumor deoxyribonukleinsav
DE-ÁOK	Debreceni Egyetem – Általános Orvostudományi Kar
DHAP	dexamethason, cytarabin, cisplatin tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
DLBCL	diffúz nagy B-sejtes lymphoma
DNS	deoxyribonukleinsav
DS	Deauvill score
EBER	Epstein–Barr virus-encoded small RNS
EBV	Ebstein-Barr vírus
EBVD	epirubicin, bleomicin, vinblastin, dacarbazin tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll

EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
EOT	end of treatment (kezelés végén)
FISH	fluorescens in situ hybridizáció
GC	germinalis centrum
GHSG	German Hodgkin Study Group
GZL	grey zone lymphoma (szürke zóna lymphoma)
HG-BCL	high grade – B cell lymphoma
HL	Hodgkin lymphoma
HRS-sejt	Hodgkin- és Reed-Sternberg sejt
ICE	ifosfamid, carboplatin, etoposid tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
IFRT	involved field radiotherapy
IgH	immunoglobulin nehéz lánc
IgHV	immunoglobulin nehéz lánc variábilis régiója
JAK2	janus kinase 2
LMP-1	latent membrane protein -1
LYRIC	lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria
MGZL	mediastinális szürke zóna lymphoma
NF-κB	nukleáris faktor κB
NGS	új generációs génszekvenálás
NHL	non-Hodgkin lymphoma
NLPHL	nodularis lymphocytá predominans Hodgkin lymphoma
NMGZL	nem mediastinális szürke zóna lymphoma
NOS	not otherwise specified (másképp nem osztályozható)
NS	nodularis sclerosis
NT	nem történt
OS	overall survival (teljes túlélés)
PCR	polymerase chain reaction
PD	progresszív betegség
PD-1	programozott sejthalál receptor 1
PD-L1/2	programozott sejthalál ligand 1/2
PMBL	primer mediastinális B-sejtes lymphoma

PR	parciális remisszió
PAX5	paired box protein 5
R	rituximab
r/r	refrakter/relabáló
SARS-CoV2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SEER	surveillance, epidemiology, and end results program
SD	stabil betegség
SUVmax	standardizált izotóp felvételi érték maximuma
TARC	thymus- and activation-regulated chemokine
tNGS	célzott új generációs génszekvenálás
Tx	transzplantáció
VCS	vena cava superior
WHO	Egészségügyi Világszervezet

# 1. Bevezetés

A Hodgkin lymphoma (HL) egy monoklonális B-sejt eredetű malignus lymphoproliferatív megbetegedés, mely jellemzően a fiatalabb életkor betegsége is. Leggyakrabban nyaki-, supraclavicularis- és mediastinalis, ritkábban infradiaphragmatikus régióban megjelenő fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodás képében jelentkezik [1,2]. Az onkohematológia egyik sikertörténete, hiszen a korszerű rizikó és válaszadaptált kezelésnek hála a betegek többsége meggyógyul. Ugyanakkor az esetek körülbelül 10%-a továbbra is rossz prognózisú, korán relabál, vagy terápia refrakternek bizonyul [2]. A r/r (refrakter/relabáló) esetek nehezen kezelhetők napjainkban is. A 10 év remissziót meghaladó, tehát gyógyultnak tekintett betegek követése lehetőséget ad a késői kezelési szövődmények felismerésére, míg a relabáló/refrakter esetek elemzése a kezelés sikertelenségének okait tárhatja fel, mely a terápiás lehetőségek személyre szabását segítheti.

A Hodgkin lymphomában a második malignitásnak az átlag populációhoz képest fokozott rizikója van. A refrakter/relabáló esetek terápiás nehézségeit elemezve a második hematológiai malignitásként jelentkező lymphomák, valamint a szürke zóna lymphoma is diagnosztikai és terápiás kihívást jelent. A többségében agresszív B-sejtes lymphomaként jelentkező secunder non-Hodgkin lymphomák (NHL) előfordulása ritka, kialakulásukat magyarázhatja transzformáció, egy közös neoplasztikus progenitor sejtklón eltérő differenciálódása, vagy a primer daganattól független onkogenezis. Bár előfordulásuk ritka, jelentőségük kiemelkedő, mivel a másodlagos NHL-k kezelése sokszor sikertelen [3–5]. Kérdéses, hogy a nehéz kezelhetőség hátterében az NHL kései felismerése, vagy az onkogenezist tekintve a transzformáció révén kialakuló, polikemoterápiával előkezelt neoplasztikus klón kemorefrakteritása áll. Mindezek miatt a patogenezis tisztázása is igen lényeges.

Továbbá a szokatlan klinikai viselkedésű refrakter és korán relabáló esetekben gondolnunk kell az átmeneti lymphomára is. A szürke zóna lymphoma (GZL) szövettanát tekintve átmenetet képez a primer mediastinalis B-sejtes lymphoma (PMBL), és a nodularis sclerosis típusú klasszikus Hodgkin lymphoma (NS cHL) között, azonban az előzőekben felsorolt lymphomáktól eltérő kliniko-patológiai viselkedésű igen ritka, önálló entitás [6].

A másodlagos NHL és a szürke zóna lymphoma időben történő felismerése, kiszűrése az egyébként jól gyógyuló Hodgkin lymphomás betegek köréből kulcsfontosságú, hiszen mind a szürke zóna lymphoma mind az NHL a cHL-ben megszokott kezelési sémáktól merőben eltérő kezelést igényelnek. Mindezek alapján a r/r esetekben a szövettani revízió, rebiopsziás mintavétel szükséges. A secunder NHL és GZL esetek keresése, a kórlefolyásuk, patogenezisük behatóbb megismerése, az alkalmazott kezelési stratégiák eredményességének elemzése volt munkánk célja, hiszen az alacsony esetszámok miatt a

rendelkezésre álló irodalom, tapasztalat igen szegényes. Munkánk során a cetrumunkban kezelt cHL betegek adatait tekintettük át és emeltük ki közülük azokat, akiknél a kórlefolyás során NHL is igazolódott a cHL diagnózisát követően. Valamint áttekintettük az intézetünkben GZL miatt kezelt betegeket is. Bemutatjuk patológiai, klinikai jellemzőiket, az alkalmazott kezelési módokat és a betegségek közös gyökerének feltárását célzó molekuláris genetikai vizsgálataink eredményét.

## 2. Irodalmi áttekintés.

### 2.1 A klasszikus Hodgkin lymphoma patobiológiája és klinikai jellemzői

A Hodgkin lymphoma B-sejtes lymphoid malignitás. A tumorsejtek a Hodgkin- Reed-Sternberg (HRS) sejtek, melyek a csíracentrum preapoptotikus B-sejtjeiből származó, monoklonális neoplasztikus sejtek. A HRS sejtek autokrin és parakrin mediátorok révén kölcsönhatásba lépnek mikrokörnyezetükkel, létrehozva egy, a sejtproliferációjuknak, túlélésüknek kedvező közeget, amiben elkerülik a citotoxikus T-sejteket. A HRS sejtek elveszítik B-sejt-identitásuk nagy részét, beleértve a B-sejt-receptorukat is, és elkerülik a programozott sejthalált. Az apoptózis gátlása és a folyamatos aktív sejtproliferáció összefügghet a konstitutívan expresszáldó NF- $\kappa$ B transzkripciós faktorról és egyes esetekben, az Epstein-Barr-vírus klonális jelenlétével. A T-sejtekben gazdag környezet ellenére a HRS sejtek különféle mechanizmusok révén kikerülik a hatékony tumorellenes immunválaszt. Gyakori kópiaszám-változásokat mutatnak a 9p24.1 kromozómán a PD-1 receptor ligandumokat (PD-L1 és PD-L2) kódoló génekben. A HRS sejteken megjelenített PD1 ligandok, az egyik lehetséges mód a citotoxikus T-sejtek előli menekülésre, és terápiás támadáspont az immun checkpoint gátló kezelések révén. A patológiai diagnózis alapját is szolgáló Reed-Sternberg-sejtek alakja jellegzetes: bőséges citoplazmával és két- vagy kettős sejtmaggal rendelkeznek, immunfenotípusukat tekintve CD30 és CD15 expresszió jellemzi őket, időnként a B-sejtes eredetükből származó CD20 (30-40%) és PAX5 (95%) is expresszáldik. A HRS sejteken kívül T- és B- lymphocyták, plazmasejtek, eosinophilek és histiocytákból álló reaktív sejtes háttér és kötőszövet képezi a daganatos nyirokcsomókat, a HRS sejtek mindössze az összes sejt 1-2 százaléka [1,7,8].

A betegség kialakulása egyértelműen nem tisztázott, feltehetően multifaktoriális, genetikai, immunológiai (tumor ellenes immunválasz gátlása, immunszuppresszió) és környezeti (EBV vírus infekció, onkogén hatások) okok játszanak szerepet kialakulásában [1]. A WHO 2016-os lymphoma klasszifikációja a Hodgkin lymphomát (HL) két alcsoportra a cHL és nodularis lymphocytá predománns Hodgkin lymphomára (NLPHL) osztja, ami a 2022-es klasszifikációban sem változott [9,10], míg a 2022-es ICC (International Consensus Classification) már nodularis lymphocytá predománns B-sejtes

lymphomaként (NLPBCL) klasszifikálja [11]. A cHL további négy szövettani alcsoportra oszlik, ezek a kevert sejtes, noduláris sclerosis, lymphocyta-szegény és lymphocyta-gazdag szövettani variánsok. Az NLPHL kliniko-patológiai viselkedésében jelentősen eltér a cHL-től, indolens lymphomákhoz hasonló viselkedése és az ebben a betegcsoportban alkalmazott eltérő kezelési stratégiák miatt a 2022-es ICC osztályozás már érett B-sejtes lymphomaként klasszifikálja és NLPBCL-ként hivatkozik ezen betegcsoportra [11]. A továbbiakban mi csak a klasszikus Hodgkin lymphomával foglalkozunk.

A betegség átlagos előfordulási gyakorisága 2-5/100 000 fő/év. Hazánkban incidenciája átlagosnak mondható. A fejlődő ipari országokban főként a fiatal felnőtteket érinti (20-29 év), míg a fejlett ipari országokban bimodális eloszlású, a fiatal felnőttek (20-29 éve) mellett a középkorúakat (50-59 évesek) gyakrabban megbetegíti [1,12].

A betegek elsősorban fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodás miatt kerülnek a hematológus látóterébe. Korai stádiumban a nyaki, supraclavicularis és mediastinalis, ritkábban az infradiaphragmatikus nyirokcsomók érintettek. A betegek egy részében úgynevezett B tünetek is jelentkeznek: láz, fogyás, éjszakai izzadás.

A szövettani diagnózishoz preferált a sebészi úton nyert nyirokcsomó biopszia, vagy alternatívaként a per cután punctioval végzett core biopsia. A malignus nyirokcsomóból megfelelő mennyiségű és minőségű szöveti mintára van szükség, mivel a kóros nyirokcsomóban az összes sejt mindössze 1-2 százaléka a malignus Hodgkin- Reed-Sternberg sejt (HRS sejt). A hisztopatológiai diagnózis komplex patológiai, immunhisztokémiai vizsgálatokkal igazolt HRS-sejtek jelenlétén alapszik. A vizsgálandó markerek között szerepelnek a CD3, CD15, CD20, CD21, CD30, CD45, CD57, CD79A, PD-1, Pax-5, az EBV kódoló régiója (EBER) és az EBV-re specifikus látens membrán proteinek (LMP1 és LMP2). A HRS sejtek jellegzetesen CD30 és CD15 pozitívak, míg CD20 és CD79a negatívak, fokozott PD1 receptor ligand expresszió és EBV asszociált esetekben olykor a virális genom és az általuk expresszált fehérjék (LMP1-2) is megfigyelhetők [1,11–13].

A diagnózist követően ma már a rutinszerűn végzett <sup>18</sup>FDG-PET/CT (későbbiekben PET/CT) vizsgálattal stádium meghatározás szükséges, amihez a Luganoi osztályozást használjuk. A stádium besorolásba az anatómiai kiterjedésen kívül, szerepet játszik a B tünetek (láz, fogyás, éjszakai izzadás) jelenléte, az extranodális érintettség, illetve a bulky tumor jelenléte [1,2,12].

A rizikóbecslésre korai stádiumban az EORTC (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer) és a GHSG (german Hodgkin study group) által használt rizikóbecslő rendszereket, valamint előrehaladott állapotban az International Prognostic Score (IPS)-t használjuk. Vizsgálatok tárgyát képezik a biológiai markerek tyhmus és aktiváció- regulált kemokin (TARC) és a keringő tumor DNS (ctDNS) prognosztikai szerepe. A kezelés rizikó adaptált hiszen a kezelés tervezésekor a stádium

meghatározás és a prognosztikai becslőrendszerekkel kalkulált rizikóbesoroláshoz illesztjük a kezelések tervezett ciklus számát és a radioterápia szükségességét [1,2,12,14].

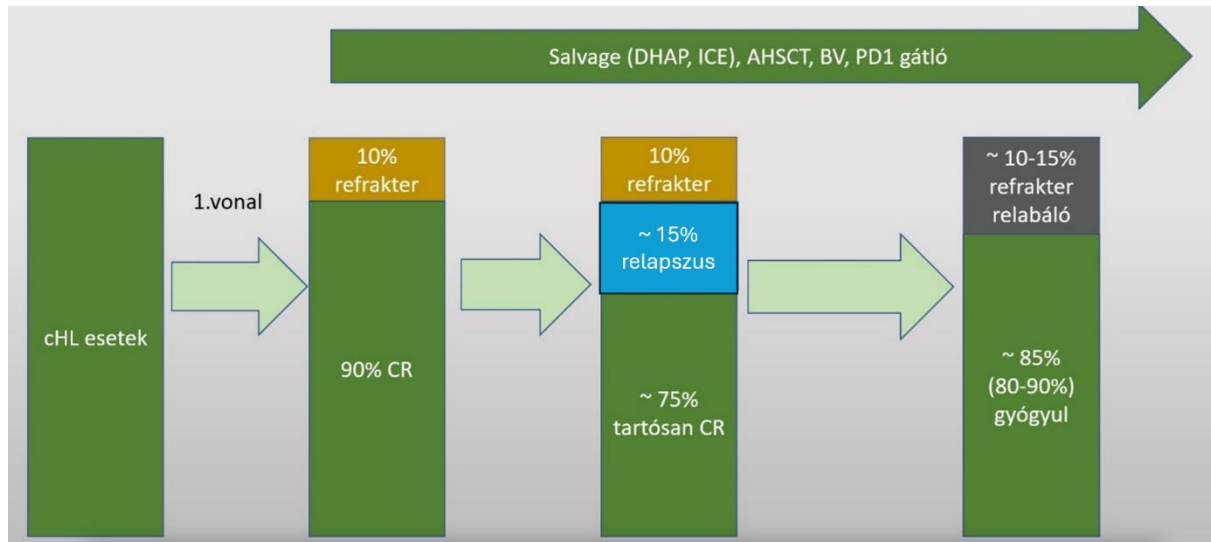
A kezelés válasz adaptált, hiszen a kezeléseket közben (az első két ciklust követően) készített interim PET/CT vizsgálat kedvezőtlen eredménye esetén a kezelés intenzifikálható (a kezeléseket ciklusszáma fokozható, szükség esetén salvage kezelés indítható). A kezelés végén végzett EOT (end of treatment) PET/CT vizsgálat tovább segíti a válasz elemzését, a mentő kezelés szükségességének megítélését. A PET/CT értékelése az ötpontos Deauville-score (DS) segítségével történik, ez alapján negatívnak tekintjük az eredményt, amennyiben az izotóp dúsulása az adott szövetben (uptake) kisebb vagy egyenlő, mint a májé (Deauville 1–3.), és pozitívnak, ha nagyobb a májénál (Deauville 4–5.). Ezek alapján hagyományos kemo- és sugárterápiánál a Lugano-kritériumokkal határozzuk meg a remisszió mértékét (Komplett remisszió CR, részleges remisszió PR, stabil betegség SD, progresszió PD). Az immun checkpoint gátló terápiát követően pedig a LYRIC-kritériumok használhatók a válasz meghatározásában, az indeterminate (bizonytalan) válasz kategóriával kiegészítve az értékelést, válaszul az immun terápia mellett megfigyelhető pszeudoprogredióra (kezdetben megfigyelhető, átmeneti tumornövekedésre vagy új laesio megjelenésére) [1,2,14].

Mindezek alapján tehát a stádium meghatározás és a rizikóbecslő skálák segítségével becsült rizikó, továbbá a kezelési ciklusok közben végzett PET/CT vizsgálatokkal a kezelésre adott válasz alapján szabjuk személyre a rizikó és válasz adaptált kezelést [2,15]. A kezelés alapját az ABVD (doxorubicin, bleomicin, vinblastin, dacarbazin) kombinált kemoterápiás kezelés képezi, de növekvő számú evidencia áll rendelkezésre az innovatív kezelésekről (az immun checkpoint gátlók és a CD30 elleni célzott kezelésekről) hatásosságáról. A magas rizikójú, és a relabáló/refrakter betegek kezelése során közép dózisú kezeléssel egybekötött őssejtgyűjtésre és az ezt követő autológ haemopoetikus őssejttranszplantációra törekszünk [2,15–18].

A kezelésekre adott választ az 1. ábra foglalja össze. A modern rizikó és válasz adaptált kezelés jó hatékonyságú, végül a betegek közel 90%-a meggyógyul, azonban a refrakter és relabáló esetek napjainkban is kihívás elé állítják a hematológusokat. A betegek körülbelül 10%-a a kezelésekre rosszul reagál, relabál, vagy refrakter marad és prognózisuk igen rossz, medián túlélésük mindössze 2,5 év [2,15].

A r/r cHL betegek körében gondolnunk kell a szokatlan szövettani formák és/vagy a sekunder malignitások lehetőségére is, emiatt az ismételt szövettani mintavétel klinikailag indokolt, amennyiben ez elvégezhető. A második malignitás kialakulásának kockázata nagyobb a cHL miatt kezelt betegek körében, ennek hátterében a betegség természetéből fakadó, vagy az alkalmazott kezelésekből

eredeztethető tényezők állnak [19]. A kemo-radio terápia, különösen a korai érában széleskörűben alkalmazott radioterápia mutagén hatása is szerepet játszhat ebben [3,4,20–22].



1. ábra: Az intézetünkben kezelt cHL betegek kezelésre adott válasza. A klasszikus Hodgkin lymphomás (cHL) betegek közel 90% első vonalbeli kezelésre remisszióba kerül (CR komplett remisszió). Az esetek körülbelül 15 %-a relabál. A refrakter és relabáló betegek közel fele jól reagál a mentő/salvage kezelésekre, azonban az esetek körülbelül 10-15% nehezen kezelhető.

DHAP: dexamethason, cytarabine, cisplatin tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll, ICE: ifosfamid, carboplatin, etoposid tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll, AHSCT: autológ haemopoetikus őssejt transzplantáció, BV: brentuximab vedotin, PD1: programozott sejthalál receptor 1.

## 2.2 A cHL kezelése során jelentkező NHL

### 2.2.1 A cHL és NHL társulási formái

A cHL és NHL társulása a lymphomák időbeli megjelenése alapján lehet szinkron, vagy szekvenciális. A szinkron/szimultán lymphoma, egy időben, egyszerre megjelenő legalább két eltérő típusú lymphoma egy beteg szervezetében. A szekvenciálisan jelentkező lymphomák esetén időben elkülönülve az eltérő típusú lymphomák egymás után jelentkeznek második, vagy többedik malignitásként. A szinkron/szimultán lymphomák esetén térbeli megjelenésük alapján beszélhetünk kompozit vagy térben heterogén módon megjelenő diszkordáns lymphomáról. A kompozit lymphoma esetén egy anatómiai struktúrában egymás mellett egyszerre kerül felismerésre két eltérő típusú lymphoma. A

diszkordáns lymphoma esetén egy betegben eltérő lokalizációban egyszerre (egy időben) több típusú lymphoma perzisztál [23–25].

### 2.2.2 Incidencia, nemzetközi adatok

A cHL betegek körében a második malignus folyamat kialakulásának fokozott kockázata régóta ismert. Holland munkacsoport közel négyezer, 1965-2000 között kezelt és legalább 5 éves teljes túléléssel bíró cHL beteg körében elemezte a második tumor előfordulási gyakoriságát, 757 szolid tumor és 147 hematológiai malignitás, ezen belül 104 NHL fordult elő ebben a betegcsoportban. A non-Hodgkin lymphomák 30 éves kumulatív incidenciáját 3.7-nek (95%-os CI 3.0-4.6) találták. Az NHL előfordulási gyakorisága, csakúgy, mint a leukémiák, myelodysplasias syndroma kialakulásának kockázata időben jelentősen, több mint felével csökkent az 1965-76 és az 1989-2000 közti periódust összevetve [19].

Amerikai munkacsoport a SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) adatbázis alapján az 1992-2009 között kezelt 26 826 cHL beteg kórtörténetét elemezte. A másodlagos NHL kumulatív incidenciája 2.5% volt (95%-os CI: 2.1-2.89). A vizsgálatból a szinkron cHL-NHL eseteket kizárták [26].

A GHS (German Hodgkin Study Group) az 1993-2008 közötti időszakban, a HD7-HD15 klinikai vizsgálatokban kezelt betegek körében vizsgálta a szekunder NHL előfordulását, ebben a betegcsoportban az NHL 10-éves kumulatív incidenciája 1.5 (95%-os CI: 1.3-1.7) volt. A cHL-NHL diagnózisa között eltelt medián idő 44 (21-84) hónap volt [5].

A fent részletezett amerikai és német munkacsoportok munkájuk során a szinkron jelentkező lymphomák kizárásával, a szekvenciálisan jelentkező másodlagos NHL eseteket vizsgálták. A szakirodalomban esetismertetés formájában számolnak be szinkron/szimultán lymphomás betegek kezeléséről, azonban pontos incidenciára vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

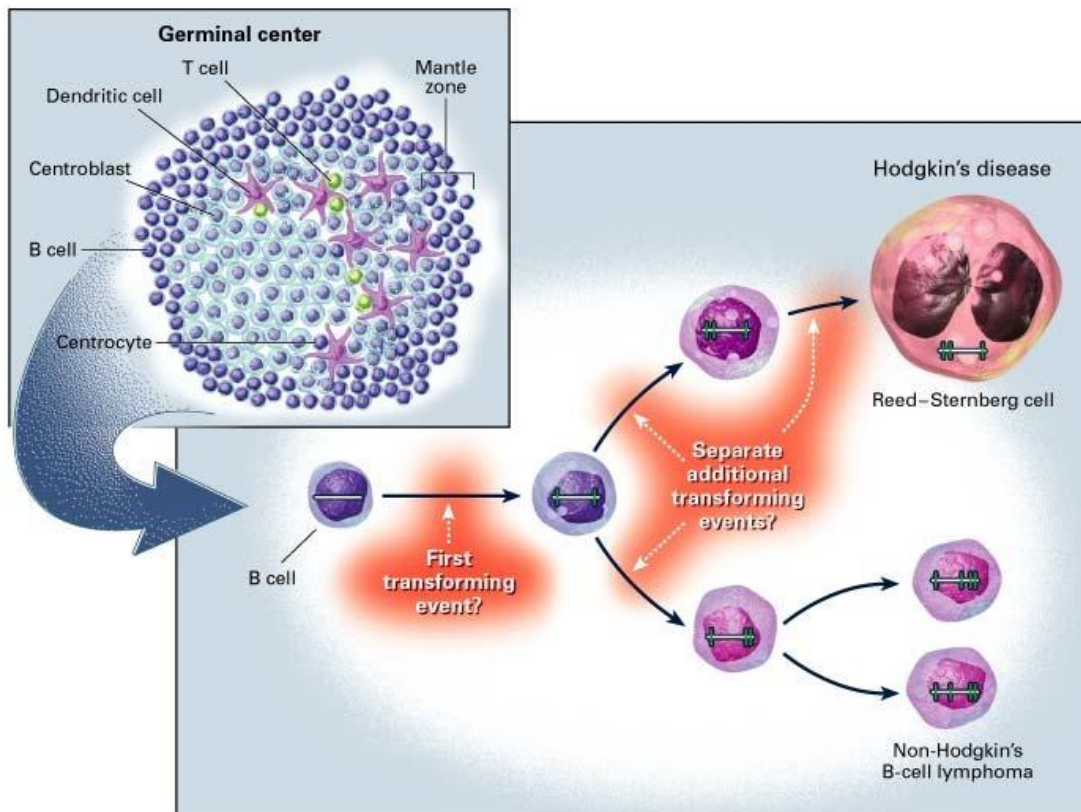
### 2.2.3 Etiológiája, patogenezise

A másodlagos NHL kialakulásának oka nem ismert, vélhetően több tényező játszhat benne szerepet, így genetikai hajlam, környezeti hatások, a kezelés toxicitása, de e mellett feltehetően a cHL-val együtt járó és/vagy a kezelésekből adódó immunhiány is provokáló szerepet játszhat. A holland munkacsoport a kezelési gyakorlatot elemezve azt tapasztalta, hogy a másodlagos NHL fokozott kockázatát jelentette a splenectomia, a mantle field irradiáció (köpenyvezős besugárzás) és a 8 mg/m<sup>2</sup> kumulatív dózist meghaladó procarbazine dózis, melyek alkalmazása a korszerűbb terápiák mellett ma már háttérbe szorult, sporadikus [19]. Ennek megfelelően az amerikai és német munkacsoport nem írt le összefüggést az alkalmazott kezelés és a másodlagos NHL kockázata között, ami tehát nem meglepő,

hiszen a kilencvenes évektől a kezelési toxicitás lényegesen csökkent a korábbi évtizedekhez képest. Mindkét dolgozatban az idősebb életkorban felismert cHL betegek körében volt gyakoribb a második NHL, ez az életkori sajátosság azonban a „de novo” NHL esetében is megfigyelhető [5,26]. Az elmúlt években, évtizedekben alkalmazott kezelési gyakorlat mellett a terápiás toxicitás a másodlagos NHL okaként kevésbé tetten érhető, ugyanakkor újabb adatok arra utalnak, hogy míg a hagyományos kemoterápiás kezeléseket mellett nem jellemző, úgy az immun checkpoint gátló PD-1 inhibitor kezeléseket mellett a cHL klonális evolúciója tartós remissziót követően is megfigyelhető vélhetően a gyógyszer immunregulációt befolyásoló hatása miatt [5,19,26,27].

Másodlagos NHL előfordulása ritka, ugyanakkor gyakrabban látható a cHL-t követően a non-Hodgkin lymphoma szekvenciális megjelenése (míg az NHL-t követő cHL kialakulása jóval ritkább). Másodlagos NHL-ként leggyakrabban agresszív B-sejtes lymphoma, elsősorban DLBCL fordul elő, de az indolens B-sejtes és T-sejtes lymphomák sem ritkák [5,26]. Míg a kompozit formában jelen lévő NHL, elsősorban diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) esetében jó kezelési eredményeket közöltek, főként NPLHL mellett, addig a szekvenciálisan jelentkező NHL-k gyakrabban vezetnek terápiás kudarchoz és a beteg elvesztéséhez [3–5]. Kezelhetőségüket a betegek előrehaladottabb kora és a megelőző terápiákból adódó csökkent kezelési tolerancia is kedvezőtlenül befolyásolja [5,26].

Patogenezisüket illetően a másodlagosan jelentkező NHL-re tekinthetünk a cHL-től függetlenül kialakuló második malignitásként. Azonban a két lymphoma közötti összefüggés lehetősége sem zárható ki. Egy Amerikai Egyesült Államokbeli munkacsoport egy cHL miatt autológ transzplantált beteg relapszusa során kompozit lymphomában szimultán észlelt cHL-t és DLBCL-t. Az immunoglobulin nehéz és könnyűlánc identikus átrendeződési mintázata igazolódott a két lymphoma között [21]. Egy japán munkacsoport egy kezelésekre refrakter cHL miatt kezelt beteg rebiopsziás szövettani mintájában már DLBCL igazolódott átmeneti immunfenotípussal, a szövettani revízió megerősítette a primer diagnózist [20]. Mindezek alapján a szinkron/szimultán jelentkező NHL és cHL, a refrakter cHL miatt kezelt beteg esetében „eltűnő” cHL és megjelenő agresszív NHL számos kérdést vet fel a betegség kialakulásának mechanizmusáról. Felmerül a secunder NHL patogenezisét illetően, hogy történhet-e transzformáció a cHL-ből NHL-be, vagy az onkogenezis során egy külön utat bejárva alakul ki a két lymphoma. Több elmélet is választ adhat a kérdésre. A szinkron lymphomák kialakulásában szerepet játszhat a paralell onkogenezis, a két malignitás egymástól függetlenül, egymással párhuzamosan alakul ki. Felmerül azonban az onkogenezis korai időszakában egy közös neoplasztikus progenitorból kiinduló egymással párhuzamos folyamat, amely során eltérő szomatikus többletmutációkkal kiegészülve alakul ki a kompozit lymphoma cHL és NHL komponense lásd. 2.ábra. Illetve a transzformáció lehetősége sem zárható ki [4].



2. ábra: Bräuninger és munkatársai szerinti cHL-NHL paralell onkogenezisének elméleti sémája. Közös neoplasztikusan transzformált klonális progenitor sejt révén keletkező Hodgkin és non-Hodgkin lymphoma. A paralell onkogenezis során az eredeti neoplasztikus progenitor sejt eltérő többletmutációkat szerez. [4].

## 2.3 A szürke zóna lymphoma

### 2.3.1 A szürke zóna lymphoma mint önálló entitás felismerése, lymphoma a cHL és DLBCL között

A cHL és NHL társulási formáinak részletezését követően fontos megemlítenünk a szürke zóna lymphomát, mint egy ritka betegséget, amelynek patogenezise sok kérdést vet fel. A mediastinalis szürke zóna lymphoma morfológiai és immunhisztokémiai jellemzőit először Traverse-Glehen írta le 2005-ben [28]. Később 2008-ban definiálta a WHO ideiglenesen önálló entitásként, mint nem osztályozható B-sejtes lymphoma, a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) és a klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) közötti jellemzőkkel [29]. A neve arra utal, hogy egy nehezen diagnosztizálható átmeneti entitástról van szó, amelyet első leírásakor a cHL és DLBCL között átmenetet képező

lymphomaként tartottak számon. Morfológiáját és immunfenotípusát tekintve mind a két lymphomára jellegzetes jegyek keveredtek a GZL szövettanában. Jellemzően két szövettani mintázatot különböztettek meg. Az egyik a primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphomának (PMBL) vagy DLBCL-nek megfelelő morfológia, amelyet a morfológiai megjelenésével ellentétben gyengébb vagy akár hiányzó CD20 (B-sejt marker) expresszió és kifejezett, az egyébként a cHL-re jellemző CD30 és/vagy CD15 expresszió kísér. A másik minta cHL-típusú hisztopatológiai megjelenésű, azonban kifejezett CD20 pozitivitást és mérsékelt CD30-expresszió jellemzi immunfenotípusát [6,30,31]. A 2008-as klasszifikáció után két, klinikailag különböző megjelenésre csoportosították a GZL-t; az egyik túlnyomórészt mediastinalis megjelenésű (mediastinalis szürke zóna lymphoma: MGZL), a másik pedig disszeminált megjelenésű, mediastinalis érintettséggel vagy anélkül (nem mediastinalis szürke zóna lymphoma: NMGZL). A MGZL jellemzően fiatalabb életkorban, korai stádiumban, terjedelmes daganat (bulky) jelenlétével került felismerésre. A NMGZL pedig általában idősebb korban jelentkezett, csontvelő-, és (multiplex) extranodális szervi érintettséggel [6].

### 2.3.2 MGZL mint önálló entitás. Lymphoma a PMBL és NS cHL között. A 2022-es WHO klasszifikáció

A WHO 2022-es klasszifikációja újdonságot hozott. Az epigenetikai vizsgálatok, a tumorsejtek DNS metilációs, illetve mutációs analízise alapján új definíció született. A korábban használt GZL megszűnt, a mediastinális szürke zóna lymphoma (MGZL) mint önálló csoport született meg, a korábbi non-mediastinális szürke zóna lymphoma (NMGZL) csoportba tartozó eseteket pedig a máshogy nem osztályozható (NOS) DLBCL-ként definiáljuk [32].

Az MGZL nevében szereplő mediastinalis a lymphoma klinikai megjelenésére utal, hiszen jellegzetesen a mediastinumban jelentkező nagy térfoglalásként kerül felismerésre. Ezen jellegzetes megjelenés alapján felmerült, hogy a csecsemőmirigy B sejtjeiből ered a malignitás [32–34]. Az MGZL egyedülálló abban a tekintetben, hogy fenotípusát és jellegzetes mutációit tekintve átmenet a primer mediastinalis B sejtes lymphoma (PMBL) és a klasszikus Hodgkin lymphoma noduláris sclerosis altípusa között. Erre utal a nevében szereplő szürke zóna kifejezés. A mediastinálisan jelentkező klasszikus Hodgkin-lymphoma és a PMBL jellemzői közé tartozik a fiatal nők túlsúlya, a CD20-expresszióval rendelkező érett B-sejtek, a 2-es kromoszóma p karján található REL-lókuszt és a 9-es kromoszómán p karján található JAK2-lókuszt amplifikációja. A cHL diagnózisát egyértelműsíti a Reed-Sternberg-sejtek jelenléte, és a kifejezett CD30 expresszió. A PMBL-ben a CD30 expresszió gyengébb és heterogénebb. Az OCT-2 és a BOB.1, a B-sejtekhez kapcsolódó transzkripciós faktorok, amelyeknek az immunoglobulinok szabályozásában van szerepe, a PMBL-ben erősen jelen vannak, míg hiányoznak cHL-ben. Ezenkívül

számos olyan gén is kifejeződik, amely csak a PMBL-ben fordul elő, többek között a MAL, a CD23, a TARC, az NFκB2 és a PDL1/L2 [32,33]. Az MGZL morfológiáját tekintve mind a fent részletezett cHL-re, mind a PMBL-re hasonlíthat, továbbá az immunfenotípus tekintetében is köztes jegyeket hordoz, a CD15 és még inkább a CD30 erős kifejeződése, valamint jellemzően legalább egy B-sejtes markert expresszál a CD20, a CD79a és a PAX5 közül, de változóan expresszál BOB.1-et és OCT-2-t is [35]. A tumorsejtek nagyszabású DNS-metilációs elemzése tovább tisztázta, hogy szoros kapcsolat áll fenn az MGZL, a PBML és a cHL között. Az MGZL epigenetikai profilja sok hasonlóságot mutatott a PMBL és a cHL profiljával, azonban egyedi jellemzőket is mutatott. Például a megfigyelések alapján a HOXA5 gén hypometiláltnak bizonyult MGZL-ben [33,36]. A GZL mutációs profiljának elemzése alapján kiemelhetők a SOCS1, B2M, GNA13 és NFKBIA gének, mint a leggyakrabban mutálódó gének, hasonlóan a PMBL és cHL esetében is a JAK/STAT és az NF-κB útvonalat érintő mutációk jellemzőek [33,35]. Ezzel ellentétben a nem mediastinális szürke zóna lymphoma esetében gyakran mutálódott Bcl2/6, tp53, CREBBP gének eltérése nem volt megfigyelhető a MGZL-ben. A nem mediastinális GZL tekintetében a mutációs terheltség jelentősen alacsonyabb volt a mediastinális GZL-hez képest, ami a két entitás eltérő sejt eredetére és lymphogenezisére utal [33].

Mindezek alapján az MGZL, és NMGZL bár morfológiájukat tekintve hasonlítanak, azonban az egyedi genetikai, epigenetikai jellemzői és sajátos klinikai viselkedése alapján az MGZL önálló entitássá válhatott, míg az NMGZL a klinikai viselkedés és genetikai jellemzői alapján a NOS DLBCL heterogén csoportjának részét képezi [33–37].

### 2.3.3 Epidemiológia

A szürke zóna lymphoma pontos incidenciája igen ritka betegség lévén nehezen megbecsülhető. Qasrawi és munkatársai évente 0.53 per millió fő-re becsülte a GZL incidenciáját a 2005 és 2016 között az USA-ban diagnosztizált GZL betegek adatai alapján [38]. Tovább nehezíti a pontos adatok feltárását, hogy a betegség nehezen diagnosztizálható. Egy tanulmány során 68 GZL-el diagnosztizált eset szövettani mintáit vizsgálata 5, a vizsgálatba bevont tapasztalt hematopatológus, 15 észak-amerikai egyetemi központ bevonásával, a szövettani revíziók után megállapították, hogy csak 26 esetben volt igazolhatóan GZL [39].

A 2022-es WHO klasszifikáció változásai óta önálló entitásként létező MGZL incidenciájára vonatkozó pontos adat a munka megírásának pillanatában nem áll rendelkezésre, a betegség ritkaságának és a klasszifikáció friss változásának köszönhetően, a fenti epidemiológiai adatokat a 2022 előtti csoportosításnak megfelelően gyűjtötték. Mindazonáltal az MGZL epidemiológiai jellemzőit tekintve, elmondható, hogy ritka, jellemzően fiatal férfiakat és gyermekeket érintő megbetegedés, a férfiak és

nők aránya 1,4:1, ami jelentősen eltér a PMBL-től és a NS cHL-től, amelyek esetében a nők vannak túlsúlyban. Az átlagéletkor 32-37 év, ami hasonló a cHL és a PMBL-ben jellemzőkhöz [40].

### 2.3.4 MGZL kezelése

Az MGZL kezelésére nincsenek egyértelmű iránymutatások. A rendelkezésre álló irodalom azt sugallja, hogy a DLBCL első vonalbeli kezelésében használt protokollok, mint az R-CHOP (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin és prednison) hatékonyabbak, mint a cHL-ben alkalmazott arany standard, az ABVD-rendszer (doxorubicin, bleomicin, vinblastin és dacarbazin). A dózis-intenzifikált protokollokkal, mint a DA-EPOCH (dózisbeállított etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin és prednison) vagy az eszkalált BEACOPP (bleomicin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin és prednison) a hatékonyság tovább fokozható. Ugyanakkor az intenzívebb terápia ellenére a kezelési eredmények elmaradnak a PMBL és a cHL kezeléséhez képest [6,30,31]. Bár a CHOP és a dózis intenzifikált kezelések hatékonyabbak mint a cHL-ben használt ABVD, de ezen kezelések mellett is magas a refrakter, relabálók aránya. A r/r betegek esetén a legjobb eredmények a salvage protokollt követően alkalmazott, nagy dózissú terápiával és konzekvens autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációval (AHST) érhetőek el [30]. A rosszindulatú sejtek jellegzetes/domináns sejtfelszíni antigén-expressziója alapján a monoklonális antitestterápia és az immunterápia (anti-CD20, anti-CD79 vagy anti-CD30, PD1-gátlók) alkalmazásáról és hatásosságáról, egyre növekvő számú információ áll rendelkezésre [30,32].

## 3. Célkitűzés

1. Célul tűztük ki a cHL és NHL közötti kapcsolatot, valamint a cHL és NHL társulási formáinak vizsgálatát az általunk gondozott betegek körében, a kórlefolyás behatóbb ismerete, a diagnosztikus és terápiás gyakorlat elemzése végett.
2. A cHL miatt kezelt betegek körében szinkron és szekvenciálisan keletkező NHL incidenciájának, szövettani típusának, prognózisának vizsgálatát.
3. A klasszikus Hodgkin lymphoma non-Hodgkin lymphomába történő transzfomrációjára utaló kliniko-patológiai adatok gyűjtése.
4. Az intézetünkben kezelt szürke zóna lymphomás betegek összegyűjtése, az alkalmazott kezelési stratégiák eredményességének megítélése, a jó kezelési gyakorlat kidolgozása, az innovatív immunterápiák helyének meghatározása a GZL kezelésében.

## 4. Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén 2011. január és 2020. december között kezelt Hodgkin lymphomás betegek adatait tekintettük át retrospektív módon az e-MedSolution medikai adatbázisban. A kórlefolyás során a cHL diagnózisával egy időben, vagy azt követően kialakult NHL eseteket kerestük. A betegek azonosítását követően klinikai jellemzőiket, a kórlefolyást és az alkalmazott terápiákat, azok eredményességét áttekintettük, míg a Debreceni Egyetem Patológiai Intézetében minden elérhető minta esetében a szövettani diagnózis revízióra került tapasztalt hematopatológiai team bevonásával. Amennyiben megfelelő mennyiségű szövettani minta állt rendelkezésre, úgy a cHL és NHL közötti összefüggés feltárását célzó klonalitás vizsgálatok és lymphoid NGS vizsgálatok is történtek a Debreceni Egyetem Patológiai Intézetében. Az lymphoid NGS vizsgálatok esetében az Archer FusionPlex lymphoma panelt használtuk. A FusionPlex Lymphoma panel egy célzott új generációs szekvenálási (NGS) termék, amely 125, a lymphomás megbetegedésekhez jellegzetesen társuló gén fúzióinak, pontmutációinak és expressziós szintjeinek egyidejű kimutatására és azonosítására szolgál, Anchored Multiplex PCR (AMP™)-alapú dúsítással. Az NGS-t reprezentatív, formaldehidben rögzített és paraffinba ágyazott mintákból izolált genomi RNS-en végeztük az Illumina platform segítségével. A szekvenálás az Archer elemző eszközzel (Archer, Boulder, CO) történt [41,42]. Az NGS vizsgálatokon kívül klonalitás vizsgálatot is végeztek. Az IgHV klonalitás vizsgálat során három HV-régió vizsgálata történt (FR1-2-3), a vizsgálatot a Biomed II. standard metodika alapján végezték [43].

A szürke zóna lymphomás betegek azonosításához átnéztük a Debreceni Egyetem Hematológiai Klinikáján a Hodgkin- és diffúz nagy B-sejtes lymphomás betegek nyilvántartását, keresve az általunk diagnosztizált és kezelt szürke zóna lymphomás (GZL) eseteket. A munka során aktuálisan érvényben lévő, a cHL és DLBCL közötti entitást bevezető WHO 2008-as klasszifikációjára támaszkodva tekintettük át 2008. január 1. és 2018. december 31. közötti időszakot, és 9 olyan beteget találtunk, akiknek klinikai adatai és szövettani mintái rendelkezésre álltak és kimerítették a GZL definícióját. További két esetben felmerült a GZL gyanúja, de ezeknél nem volt szövettani blokk, és kórtörténetük is hiányos volt, ami miatt kizárásra kerültek a vizsgálatból. Tanulmányunkban olyan szürke zóna lymphomás eseteket vontunk be, amelyeket az első szövettani vizsgálat vagy a szövettani revízió során fedeztek fel, valamint olyan eseteket is, amelyeknél a GZL-t relapszus során diagnosztizálták. A vizsgálat retrospektív jellegű volt, olyan klinikai adatokat használtunk fel melyek a betegellátás, valamint a differenciál diagnosztika részét képezték. Klinikai adatainkat a betegdokumentációs rendszerünk segítségével nyertük. A szövettani vizsgálatokat minden esetben a Debreceni Egyetem Patológiai Intézetében végeztük, amely

a nyirokcsomó sebészeti eltávolításával nyert biopsziából vagy core biopsziából származó minták feldolgozását és immunhisztokémiai festését foglalta magában. A formalinban rögzített, paraffinba ágyazott (FFPE) szövetminták immunfestése a Hodgkin- és B-sejtes non-Hodgkin-lymphomák diagnosztikájában használt markerek (CD3, CD4, CD8, CD15, CD20, CD30, LCA, LMP1, Mib-1, MUM1, OCT-2, PAX-5 és PD-L1) vizsgálatára terjedt ki. A tárgylemezek előkészítése, az antitestreakciók és azok kimutatása a standard protokollok szerint, a Leica BondMax automatizált rendszer segítségével történt [44,45]. A szürke zóna lymphoma diagnózisa a munka megírásának időpontjában aktuális 2008-as WHO-osztályozásban közzétett jellegzetes morfológia és immunhisztokémiai jellemzők alapján történt [29].

## 5. Eredmények

### 5.1. cHL-NHL társulási formái

A 2011-2020 között intézetünkben 164 cHL beteget kezeltünk, közülük 6 olyan beteget azonosítottunk, akiknél másodlagos diagnózisként NHL is igazolódott, ez a betegek 3.65%-a. A betegek medián életkora 43,5 (20-68) év volt, kétharmaduk nő volt. A másodlagos NHL szövettanát tekintve egy beteg esetében high grade B-sejtes lymphomának (HG-BCL), a többi 5 beteg esetében pedig post-centrum germinatívum eredetű DLBCL-nek bizonyult. Az NHL diagnózisa három betegünkénél a Hodgkin lymphoma eredményes kezelését követően, legalább 18 hónap komplett remissziót követően igazolódott, míg másik három betegünknek primer refrakter betegsége volt. A betegeink esetében két mintázat figyelhető meg az NHL diagnózisa alapján, illetve a cHL és NHL kapcsolata alapján. Egyik csoportba a relabáló betegek kerülnek, akik a sikeres cHL kezelést követően relabáltak. A relapszus lehetett korai egy éven belül (2 esetben), illetve késői (1 esetben közel 5 év múlva következett be a relapszus). A betegek másik csoportjába a primeren refrakter betegek kerülnek, akik a cHL kezelése során a remissziót sosem érték el, a kezelésük alatt a perzisztáló tumortömeg képpalkotókkal végig igazolható volt. A szokatlan klinikai viselkedés, valamint a progresszió miatt végzett rebiopsziás minta igazolta ezen esetekben az NHL diagnózisát.

A kis betegszám és a kórlefordulás különbözőségei miatt az összefoglaló elemzés nehézkes lenne, így a fenti csoportosítás szerint (remisszióba került/relabáló és remissziót el nem ért/refrakter betegeknél igazolt NHL) a betegek kórtörténetét röviden ismertetjük, majd összegezzük a molekuláris genetikai vizsgálatok eredményeit (1. táblázat).

Esetek	Diagnózis	1.vonalbeli kezelés	válasz	További kezelések	Állapot	Túlélés (hónapban)	Minta minősége	NGS gén variáns
1. (20 éves nő)	Follicularis hyperplázia	ABVD	Primer refrakter	R-DHAP, BV-ICE, BV-BEAM+ AHSCT Nivolumab IFRT	Exitált	Teljes: 19	OK	NOTCH2, CCND3
	cHL							Nem történt
2. (46 éves férfi)	cHL, NS	ABVD	Primer refrakter	DHAP, BV-Benda, R-ICE, Nivolumab	Exitált	Teljes: 13	OK	NOTCH2, PIM1, CIITA, LMO2, CCND3, BATF3, PLCG2
	DLBCL							Nincs összefüggés
3. (42 éves férfi)	cHL, NS	ABVD	Primer refrakter (korai relapszus)	DHAP, BV-Benda, BV-BEAM+AHST, IFRT, R-Benda	Exitált	Teljes: 28	OK	CCND3, PTPN1, STAT6
	DLBCL							Nem történt
4. (48 éves nő)	cHL	ABVD	CMR 23 hónappal később relabált	DHAP, BV-BEAM+AHST, R-Benda, R-CHOP	Exitált	Teljes: 60	Nem alkalmas	Nem történt
	DLBCL							Nem történt
5. (68 éves nő)	cHL, MC	EBVD	CMR 9 hónappal később relabált	májrezekció	Él	Teljes: 66	OK	Nincs összefüggés
	DLBCL							DEK
6. (32 éves nő)	cHL, NS	ABVD	CMR 52 hónappal később relabált	R-ICE, BV-DHAP, BV-BEAM+AHST, BV, IFRT, Polivy-RB	Exitált	Teljes: 72	OK	Nincs összefüggés
	DLBCL							STAT6, BATF3

1.táblázat A cHL-t követően kialakuló másodlagos NHL kapcsán bemutatott eseteink során igazolt szövettani diagnózisokat, új generációs génszekvenálási eredményeket, alkalmazott terápiákat és a kezelésekre adott

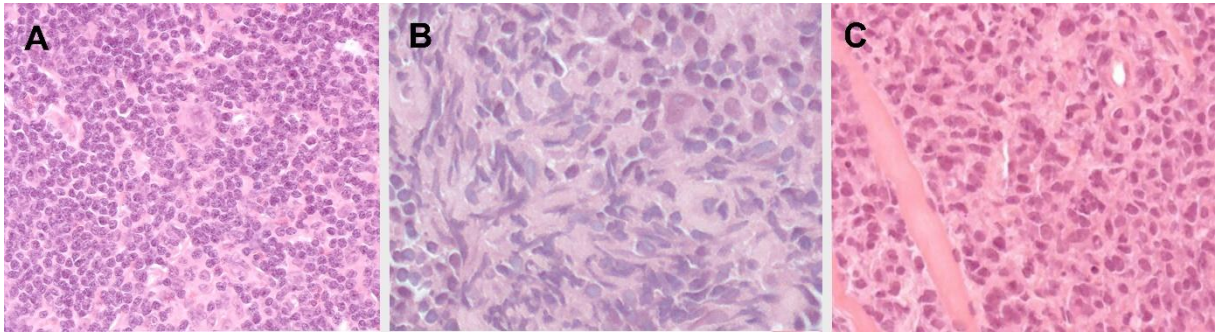
választ összefoglaló táblázat. Az első vonalbeli kezelésre komplett remisszióba kerülő esetekben megadtuk a hónapok számát, amit a remisszió elérése és a relapszus között töltöttek. A szövettani minták sajnos nem minden esetben voltak alkalmasak molekuláris vizsgálat elvégzésére, ebben az esetben ezt „Nem alkalmas” szavakkal jelöltük. Az elvégzett NGS vizsgálatok esetén nincs összefüggéssel jelöltük, ahol nem sikerült identikus mutációt azonosítani a cHL és NHL szövettani minták között.

*cHL: klasszikus Hodgkin lymphoma, CMR: komplett metabolikus remisszió, ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazine), BV: brentuximab-vedotin, BEAM: (carmustin, etoposid, cytarabin, melphalan), AHST: autologus haemopoetikus őssejt transzplantáció, IFRT: érintett mező besugárzás, R: rituximab, Benda: bendamustin, ICE: (ifosfamid, carboplatin, etoposide), CHOP (cyclofosfamid, doxorubicin, vincristin, prednison), NGS: (új generációs génszekvenálás).*

### 5.1.1 Refrakter betegek

#### 1. eset

20 éves nőbeteg kivizsgálása nyaki nyirokcsomó megnagyobbodás miatt indult. Az első szövettani vizsgálata reaktív lymphadenopathiát igazolt florid follicularis hyperplasiával, azonban a klinikai progresszió miatt újabb mintavétel történt, mely igazolta a cHL-t (lásd 3./A és B ábra). Staging PET/CT vizsgálaton III. stádiumú betegség mutatkozott mediastinalis bulky tumorról, lép érintettséggel. A mediastinalis tumorban a SUVmax (maximális standard uptake value) 25.2, egyéb lokalizációban 8.6-10.4 között volt. ABVD kezelés indult, interim PET/CT-n részleges terápiás válasz, majd a kezelés végi (EOT) PET/CT-n progresszió mutatkozott, az eredmény felvetette transzformáció lehetőségét. A beteg ekkor került centrumunkba, a SARS-CoV2 pandémia első hullámában. Állapota miatt a mediastinalis tumorból a mintavétel nem volt megoldható, így a cHL/NHL mentőkezelésként is használt DHAP (dexamethason, cisplatin, cytarabin) protokoll alkalmazása mellett döntöttünk, rituximab kiegészítéssel, de további progresszió miatt a terápiát brentuximab-vedotin (BV)+ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposide) sémára módosítottuk, ezzel részleges remissziót értünk el, ekkor BV+BEAM kondicionálás mellett autológ haemopoetikus őssejt transzplantációt (AHST) végeztünk és post-transzplantációs (post-TX) BV fenntartó terápiát indítottunk. A post-TX 77. napon fizikális vizsgálattal a mellkas falán tapintható terimét észleltünk, az ebből vett szövettani minta HG-BCL-t igazolt átmeneti immunfenotípussal (lásd 3./C ábra). A mediastinalis tumor irradiációját követően nivolumab terápia indult, azonban a betegnél súlyos veseelégtelenség alakult ki, melynek hátterében lymphomás infiltráció állt (HG-BCL). A további aktív terápiát a fellépő COVID-19 infekció nem tette lehetővé, a beteg a fertőzésben exitált. Teljes túlélés 19 hónap, post-NHL túlélés 2 hónap volt.



3.ábra 20 éves nőbeteg. A: Első minta, nyirokcsomó biopszia. HE festés, primeren follicularis hyperpláziának, a szövettani revízió során cHL-nek véleményezték. B: Második minta, nyaki nyirokcsomó biopszia, HE festés, cHL diagnózissal. C: Harmadik minta, mediastinális nyirokcsomó biopszia, HE festés diffúz lymphoid infiltráció szöveti képe.

cHL klasszikus Hodgkin lymphoma, HE hematoxylin-eosin festés

## 2. eset

46 éves férfi beteg nyaki nyirokcsomó biopsziája igazolta a nodular sclerosis altípusú cHL-t, staging PET/CT vizsgálattal betegsége III. stádiumú volt mediastinalis bulky nélkül, de a felső mediastinumban lévő nyirokcsomók SUVmax értéke kiugró, 22.5 volt. ABVD kezelés indult, interim PET/CT-n komplett metabolikus remisszió igazolódott, Deauville score (DS) 3 volt. A beteg a 6. ciklus ABVD kezelést elutasította. Két hónappal az utolsó ABVD kezelést követően a bal felső végtag duzzanata miatt soron kívül jelentkezett kontrollra, amit a mediastinalis tumor excesszív progressziója következtében fellépő fenyegető vena cava superior (VCS) szindróma okozott. Mentő DHAP terápia ellenére a VCS syndroma kialakult és sürgős mediastinalis irradiáció, mellette BV-bendamustin terápia indult. Tünetei ugyan javultak, de novum nyirokcsomó jelent meg a nyakon, az ebből vett szövettani minta post-GC DLBCL-t igazolt. R-ICE kezelés után további progresszió mutatkozott, a beteg a további kemoterápiás kezeléseket elutasította, így nivolumab kezelés indult, azonban ez sem volt eredményes, a beteg exitált. Teljes túlélése 13 hónap, az NHL diagnózisát követő túlélés 4 hónap volt.

## 3. eset

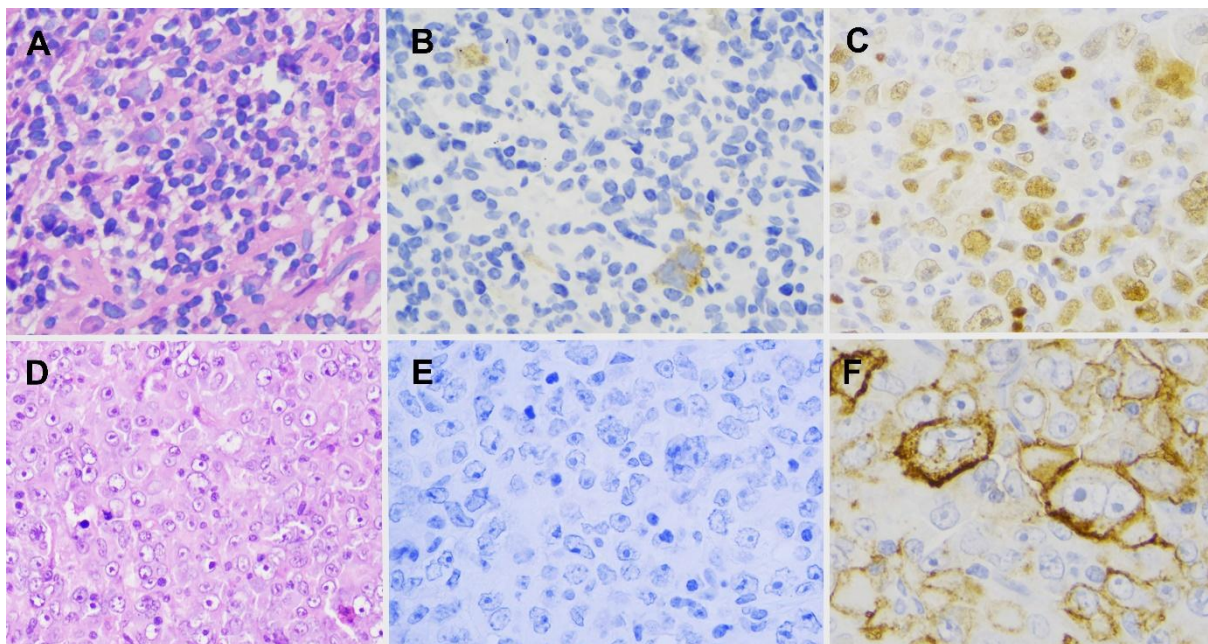
42 éves férfi axillaris nyirokcsomó biopsziája igazolta a nodular sclerosis altípusú cHL-t. Staging PET/CT vizsgálaton disszeminált betegség igazolódott mediastinalis bulky tumorról, kiterjedt pulmonalis érintettséggel, a lép, csontvelő infiltrációjával. A mediastinalis aktivitás nem volt kiemelkedő az egyéb laesiók halmozásához képest (mediastinalis SUVmax: 15.5, egyéb: 10.5-12.4). ABVD kezelés indult, a

második ciklus után végzett interim PET/CT-n részleges válasz, DS 4, majd a 4. ciklus után további javulás, DS 2 mutatkozott. Az EOT PET/CT vizsgálaton azonban új mediastinalis laesió jelent meg (DS 5), a beteg ekkor került klinikánkra autológ HSCT céljából. Két ciklus mentő DHAP kezelés után is tovább perzisztált betegsége, így BV-bendamustin terápiára váltottunk, ami parciális remissziót eredményezett, így a tervezett AHSCT megtörtént. A post-TX PET/CT vizsgálaton azonban több gócu, magas metabolikus aktivitású (SUVmax: 20.1) mediastinalis relapszus mutatkozott, ami miatt mediastinalis IFRT indult és nivolumab terápiát kezdtünk. A kezelés mellett további progresszió jelentkezett, bronchoscopos szövettani mintavétel történt, mely post-centrum germinatívum eredetű DLBCL-t igazolt, az alapbetegség további progressziója miatt a beteg exitált. Teljes túlélése 28 hónap, post-NHL túlélése 2 hónap volt.

### 5.1.2 Relabáló betegek:

#### 4. eset

48 éves nő nyaki nyirokcsomó biopsziájának szövettani vizsgálata igazolta a cHL-t (4./A és B ábra), PET/CT-n III. stádiumú betegség mutatkozott. ABVD kezelés indult, az interim PET/CT-n progresszív betegség került leírásra (DS 5), mely miatt mentő DHAP terápiára váltottak, majd autológ HSCT-t terveztek. Nem megfelelő terápiás válasz miatt a beteg nem volt alkalmas transzplantációra, így klinikai vizsgálat keretében pembrolizumab terápiában részesült, de az 5. ciklus PD-1 gátló terápia után progresszió igazolódott, így a klinikai vizsgálatból kivették. BV+bendamustin kezelés hatására komplett metabolikus remisszió alakult ki, így centrumunkban autológ HSCT történt. A post-Tx PET/CT progressziót mutatott, így előbb BV terápia, majd inefektivitás miatt nivolumab kezelés indult, melyből a beteg 32 ciklust kapott összesen, a terápia mellett 19 hónapig komplett remisszióban volt. Rutin kontroll során a májkapuban észlelt növekvő térfoglalásból két alkalommal történt mintavétel, csak reaktív eltérések mutatkoztak, majd a supraclavicularisan megjelenő nyirokcsomó biopsziája már DLBCL-nek megfelelő szövettani képet igazolt, a látott jellegzetes morfológia és immunhisztokémiai reakciók alapján a klasszikus Hodgkin lymphomából transzformált formának felelt meg (lásd 4.ábra). Rituximab-bendamustin, majd nem megfelelő terápiás válasz miatt R-CHOP (rituximab, cyclophosphamid, vincristin, prednison) kezelésben részesült, a kezeléseket lázas neutropeniás epizódok miatt többször halasztani kellett. A beteg SARS-CoV2 infekcióban elhunyt. Teljes túlélése 69 hónap, post-NHL túlélése 12 hónap volt, a cHL-NHL diagnózisa között 57 hónap telt el.

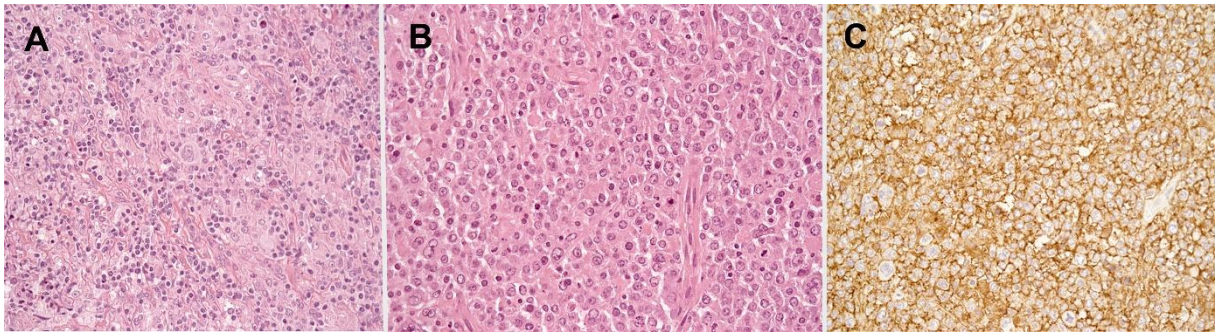


4. ábra 48 éves női beteg. A, B: Nyaki nyirokcsomó biopszia, cHL szöveti képe, A: Hematoxylin-eosin festés; B: CD30 immunfluoreszens festés. C, D, E, F: Supraclavicularis nyirokcsomó biopsziából származó minta, DLBCL szövettani képe. D: Hematoxylin-eosin festés; E: CD30 immunfluoreszens festés; F: CD20 immunfluoreszens festés; C: PAX5 immunfluoreszens festés.

DLBCL, diffúz nagy B-sejtes lymphoma; cHL, klasszikus Hodgkin Lymphoma

## 5. eset

68 éves nő nyaki nyirokcsomó biopsziájából igazolódott kevert sejtes altípusú cHL (lásd 5./A ábra), staging PET/CT vizsgálaton disszeminált betegség mutatkozott, a máj, lép gócos infiltrációjával. Cardialis statusát is figyelembe véve EBVD (epirubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) kezelés indult, de pneumonitis miatt a bleomycin elhagyásra került. Interim és EOT PET/CT vizsgálaton is komplett metabolikus remisszió volt. Rutin ellenőrzés során a májban fokális góc került leírásra, felmerült a HL relapszusa, onkoteam az érintett májleány reszekcióját javasolta, mely megtörtént, a szövettani vizsgálat post-centrum germinatívum eredetű DLBCL-t igazolt (lásd 5./B és C ábra). Mivel a szoliter máj góc mellett más eltérése nem volt, így figyelmes várakozás mellett döntöttünk és további kezelést nem kapott, a beteg tartósan remisszióban volt a dolgozat megírásakor is. Teljes túlélése 85 hónap, post-NHL OS 67 hónap, a cHL-NHL diagnózisa között eltelt idő 18 hónap volt.



5. ábra 68 éves női beteg. A: Nyaki nyirokcsomóbiopszia Hematoxylin-eosin festéssel, cHL szöveti képe. B, C: májrezekcióból származó szöveti minta DLBCL szövettani diagnózissal. B: Hematoxylin-eosin festés. C: CD20 immunfluoreszens festés.

cHL, klasszikus Hodgkin lymphoma; DLBCL, diffuse nagy B-sejtes lymphoma

## 6. eset

32 éves nő nyaki nyirokcsomó biopsziájának szövettani vizsgálata igazolta a nodular sclerosis altípusú cHL-t, staging PET/CT vizsgálaton supradiaphragmaticus nodalis és gócos pulmonalis érintettség mutatkozott, SUVmax érték 8.35 volt a mediastinumban. ABVD kezelés indult, a második kezelési ciklus után DS 2, a negyedik ciklus után komplett metabolikus remisszió igazolódott. A beteg tartósan, közel 5 évig komplett remisszióban volt, ekkor mellkasi panaszok miatt soron kívüli CT vizsgálaton mediastinalis térfoglalás igazolódott, thorascopiás mintavétel történt, a szövettani vizsgálat post-GC DLBCL-t igazolt, ekkor került intézetünkbe. R-ICE, majd ineffektivitás miatt BV-DHAP mentő kezelésben részesült. Parciális remisszióban autológ HSCT történt. A post-Tx PET/CT-n leírt novum mediastinalis góc miatt mediastinalis IFRT történt, de további progressziót észleltünk. A mentő kezelésként indított polatuzumab vedotin+rituximab+bendamustin terápia is hatástalan volt, a beteg elhunyt az alapbetegség progressziójában. Teljes túlélése 75 hónap, post-NHL túlélése 17 hónap, a cHL-NHL diagnózisa között eltelt idő 58 hónap volt.

### 5.1.3 Klonalitás vizsgálatok eredményei

IGH gén átrendeződését polimeráz láncreakcióval (PCR) egy beteg esetében vizsgáltuk (5. beteg), akinél a cHL és DLBCL esetében is azonos mintázatot találtunk, így a közös eredet/klonális kapcsolat igazolható volt. A többi esetben az NGS vizsgálatok elvégzését követően nem volt lehetőség megfelelő mennyiségű minta nyerésére a szövettani preparátumokból a PCR vizsgálatokhoz.

A hat beteg közül öt esetében történt NGS vizsgálat, közülük egy esetben a vizsgálat nem volt értékelhető. Az eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze. Klonális kapcsolódást az első beteg esetében tudtunk igazolni, bár nem a cHL és HG-BCL szövettani minták között, hanem az első, reaktív eltéréseket mutató nyirokcsomó és a HG-BCL mintákban volt egyaránt kimutatható egyező NOTCH2 és CCND3 génvariáns. A reaktív nyirokcsomó revíziója kapcsán a HRS sejtek jelenléte ebben is kimutatható volt, míg a cHL-t igazoló második szövettani minta további vizsgálatokra nem volt elérhető, de összességében a cHL és a HG-BCL közti klonális kapcsolat fennállása valószínű.

## 5.2. A szürke zóna lymphoma

A Debreceni Egyetemen 2008 január 1. és 2018 december 31. közötti időszakban kezelt Diffúz nagy B-sejtes lymphomás betegek adatait áttekintve, 9 esetben igazolódott elsődlegesen, vagy szövettani revízió révén szürke zóna lymphoma. A fenti időszakban 257 újonnan diagnosztizált Hodgkin-lymphomás és 423 újonnan diagnosztizált DLBCL-es beteg ellátására került sor intézményünkben. A munkánk elkészülte során az aktuálisan érvényben lévő WHO 2008-as klasszifikációja alapján azonosítottuk a GZL eseteket. A betegek jellemzőit az 2. táblázat foglalja össze.

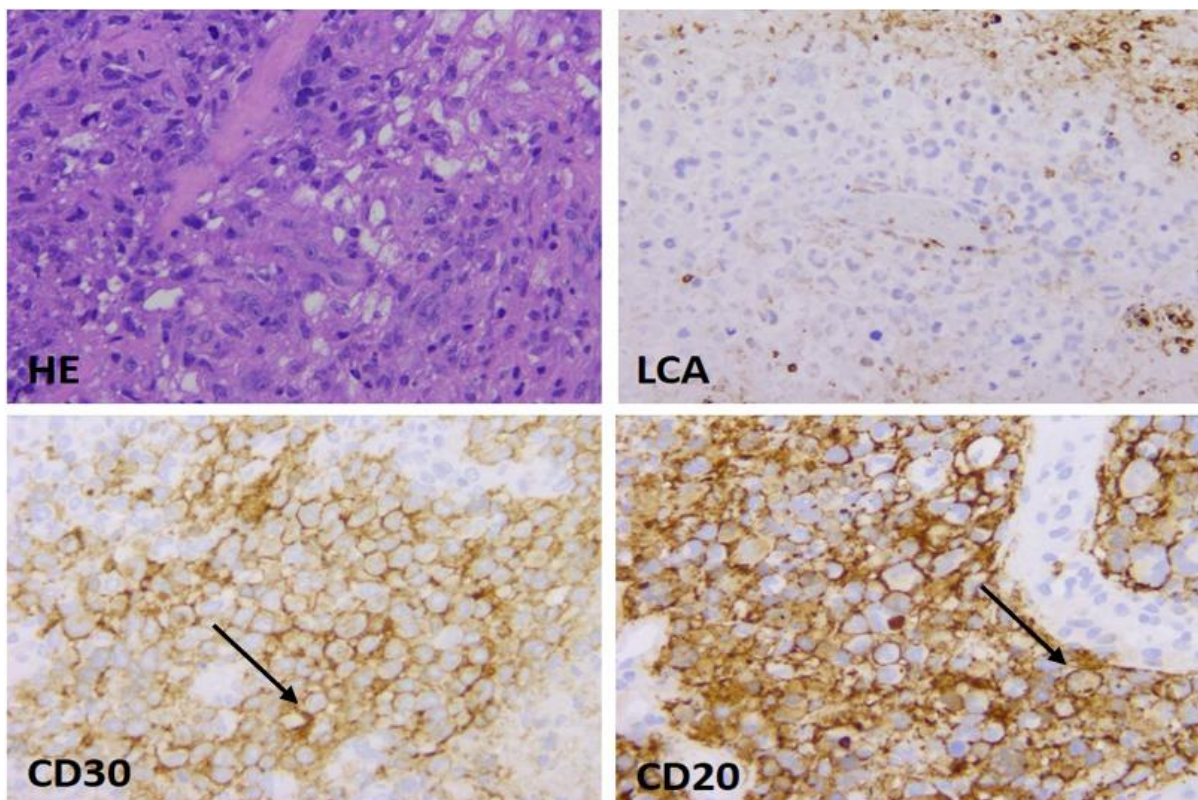
Beteg	Kor (éves)	Nem	Szöveti Diagnózis	stádium	B-tünet	Bulky	Extra-nodális	I.vonal kezelés	V	AHST	OS	Exit
#1	54	Nő	GZL	4	+	-	-	BV-CHOP	CMR	-	17	-
#2	74	Nő	GZL	4	+	-	-	R-CHOP	PR	-	22	+
#3	80	Nő	GZL	3	+	-	-	R-CHOP	PR	-	8	+
#4	17	Férfi	cHL, revízió: GZL	4	+	+	-	ABVD 1x R-CHOP	PR	+	96	-
#5	27	Férfi	DLBCL, revízió: GZL	2	+	+	-	R-CHOP-14	PR	+	134	-
#6	69	Nő	DLBCL, revízió: GZL	4	-	-	+	R-CHOP	PR	+	16	-
#7	32	Férfi	DLBCL rebiopszia a progresszió miatt: GZL	4	+	+	+	R-CHOP	PD	-	13	+
#8	54	Nő	cHL, relapszus: GZL	2	+	-	-	ABVD	CMR	+	117	+
#9	45	Nő	cHL, relapszus: GZL	3	-	-	-	ABVD	CMR	+	102	-

2.táblázat: Az intézetünkben szürke zóna lymphomával (GZL) diagnosztizált betegek adatait összefoglaló táblázat. V: válasz; AHST: autológ haemopoetikus őssejt transzplantáció; OS: teljes

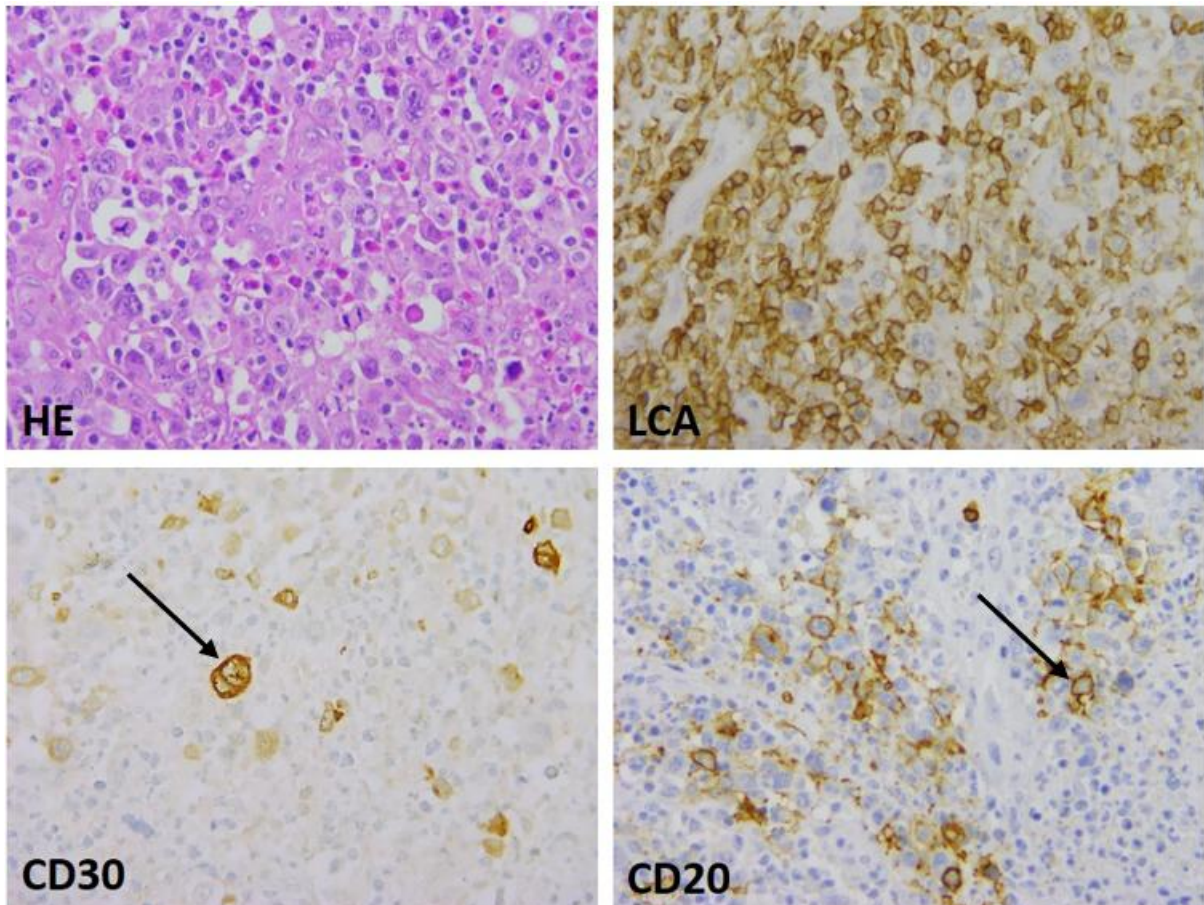
*túlélés hónapban; GZL: szürkezóna lymphoma; CHL: klasszikus Hodgkin lymphoma; DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma; BV: brentuximab vedotine; CHOP: cyclophosphamid-doxorubicin-vincristine-prednison; R: rituximab; ABVD: doxorubicin-bleomycin-vinblastine-dacabazine; CMR: komplett metabolikus remisszió; PR: parciális remisszió; PD: progresszív betegség.*

A kis esetszám nem tesz lehetővé összetettebb statisztikai elemzéseket vagy a szignifikánsan eltérő jellemzők azonosítását. A 9 beteg közül 6 nő és 3 férfi volt, a diagnózis megállapításakor a medián életkoruk 50,2 év (17-80 év) volt. Hét esetben már előrehaladott stádiumban azonosították a betegséget, 5 esetben már a diagnóziskor csontvelő érintettséggel. Kizárólag mediastinalis lokalizációval nem talákoztunk. A két korai stádiumú eset közül az egyikben a mediastinum mellett nyaki érintettség is volt, a másik korai stádiumú esetben pedig a diagnózis megállapításakor kiterjedt supradiaphragmatikus érintettséget igazoltak a mediastinális érintettség mellett. Ezekben az esetekben mediastinalis GZL-t, míg a többi esetben nem mediastinalis GZL-t diagnosztizáltunk. A B tünetek jellemzőek voltak, míg a bulky tumor jelenléte vagy az extranodális érintettség ritkábban fordult elő.

A szövettani diagnózis alapja a jellegzetes Hodgkin- és Sternberg-Reed (HRS) sejt morfológia, valamint a CD30 és MUM1 (IRF4) immunreaktivitás jelenléte volt. Összességében az atípusos sejtek eloszlása és immunfenotípusa igen változatos volt. Morfológiailag két fő szövettani mintázatot lehetett megkülönböztetni. Az egyiket a DLBCL-típusú morfológia jellemezte LCA, CD20, PAX5 és/vagy OCT-2 hiányával (6 eset); a másik csoportba a CHL/ T-sejtekben gazdag DLBCL-típusú esetek tartoztak, amelyek fő jellegzetessége a gyulladásszerű és reaktív immunsejtek meglehetősen magas száma volt. A CD30 és CD20 pozitív intenzitása szintén változó volt. A két mintázat szövettani képét a 6., 7. ábra mutatja.



6.ábra. A mediasztinális szürke zóna lymphoma DLBCL típusú megjelenése. A szövettani képeken relatíve gazdag stroma sejtes környezetben mérsékelt lymphoid infiltráció látható. A (nyilakkal jelölt) nagy atípusos-blasztoid sejtek LCA negatívak, de intenzív CD20 és CD30 expresszió jellemzi őket (40X-es nagyítás).



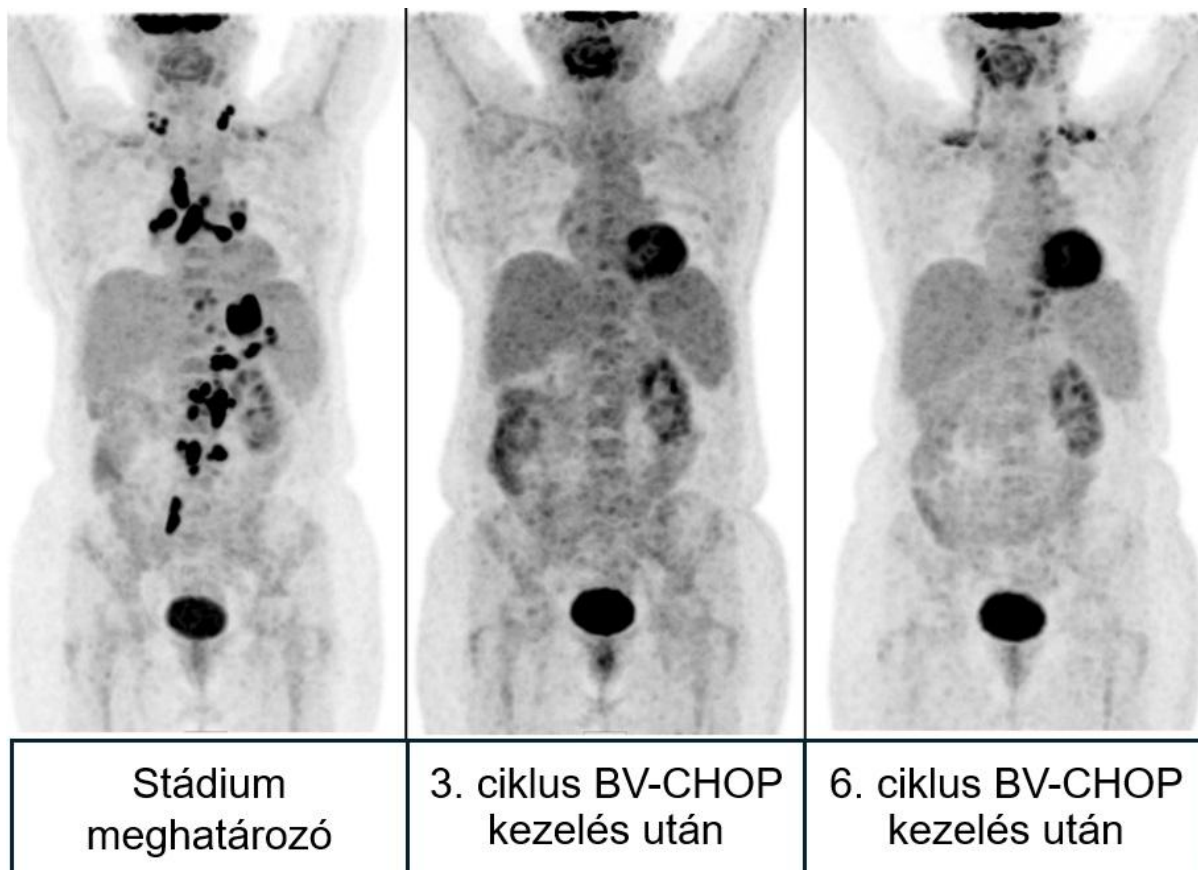
7.ábra. Mediasztinális szürke zóna lymphoma Hodgkin típusú morfológiával. HRS-típusú sejtcsoportok észlelhetők egy vegyes gyulladós környezetben, immunfluoreszens festéssel pedig részleges LCA, CD 30 és CD20 expresszió (nyilakkal jelölt) észlelhető (40x-es nagyítás). A fenti atípusos jegyek adják a szöveti kép átmeneti természetét.

A szürke zóna lymphoma diagnózisa 3 betegünkénél elsődleges diagnózis volt, míg további három esetben a szokatlan klinikai viselkedés miatt végzett szövettani revízió során azonosították a GZL-t. A fennmaradó három esetben a betegség lefolyása során ismételt szövettani mintavételre került sor, és az ismételt biopszia szövettani elemzésével a cHL és a DLBCL között köztes entitásnak bizonyult. Egy primer refrakter esetben, DLBCL kiindulási diagnózissal került sor a rebiopsziás mintavételre, míg két relabáló cHL kiindulási diagnózisú beteg esetén: 78, illetve 35 hónappal az elsődleges kezelés után került sor a rebiopsziás mintavételre. Az immunhisztokémiai jellemzők vizsgálata azt mutatta, hogy 3/9 beteg mintája CD20-negatív volt, míg a CD15 és/vagy CD30, valamint a MUM1 festődés minden esetben pozitív volt. Az Epstein-Barr-vírus (EBV) társulását a látens membránfehérje (LMP1) vizsgálatával és az EBV-vírus szekvenciák in-situ hibridizációjával vizsgáltuk, ezen vizsgálatok minden mintában negatívnak bizonyultak. A HRS sejtfelszíni PD-L1 expresszió vizsgálata az esetek kétharmadában (6/9) erős granuláris pozitivitást mutatott, míg a minták egyharmadában (3/9) negatív volt. Az immunhisztokémiai jellemzőket a 3. táblázat foglalja össze.

Betegek	CD20	CD30	CD15	PAX5	OCT2	CD4	LMP	PD-1L
#1	-	+	-	+	+/-	+/-	-	granuláris pozitívitas
#2	+	+	-	+	+	+/-	-	granuláris pozitívitas
#3	+	+	-	NT	+	+/-	-	granuláris pozitívitas
#4	+	+	NT	+	+/-	+	-	granuláris pozitívitas
#5	-	+	+/-	+	NT	+	-	granuláris pozitívitas
#6	-	-	+	NT	+/-	+	-	negatív
#7	nem egyértelmű	+	-	+	+/-	+	-	granuláris pozitívitas
#8	+	+	-	+	+	+/-	-	negatív
#9	+	+	-	+	+	-	-	negatív

3.táblázat A szürke zóna lymphomás betegeink immunhisztokémiai vizsgálati eredményeit összefoglaló táblázat. NT: nem történt.

Az elsődleges szövettani eredmények alapján hat esetben R-CHOP protokollt alkalmaztunk, a fennmaradó három betegnél pedig ABVD kemoterápiát kezdtünk. Az utóbbi csoportban a szövettani revízió eredményei alapján a terápiát egy esetben már az első ciklus ABVD kezelés után R-CHOP protokollra módosítottuk. Az ABVD-kezelést két beteg esetében komplettáltuk a kezdeti terápiás terv szerint. Mindkét esetben a kiindulási szövettani diagnózis cHL volt, és csak a betegség kiújulása során végzett ismételt biopszia igazolta az intermedier lymphomát. Hat beteg CHOP kezelését az első vonalbeli protokoll részeként rituximabbal (anti-CD20 monoklonális antitest) egészítettük ki, egy esetben pedig a CHOP kezelést brentuximab vedotinnal kapta a beteg (a szövettani diagnózis kedvezőtlen prognózisa, a disszeminált betegség és a CD30-pozitivitása miatt). A brentuximab-vedotin + CHOP kombinált terápia eredményeként már három kezelési ciklus után teljes metabolikus remissziót értünk el, amit a beteg a kezeléseken végzett PET/CT vizsgálat során is tartott (8. ábra).



8. ábra Szürke zóna lymphomás betegünk PET/CT-vizsgálati eredményei. A kezelés előtt, valamint 3 és 6 ciklus brentuximab-vedotin + CHOP kezelés utáni PET/CT felvételek. A hat ciklus immunkemoterápiás kezelést követően észlelhető komplett remisszió, a képen látható mérsékeltén fokozott FDG-felvétel a barna zsír aktivitásának köszönhető. A betegnek a dolgozat elkészültekor sem volt relapszusra utaló klinikai vagy radiológiai jele. BV: brentuximab vedotin, CHOP: cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison.

A beteg dolgozat elkészültekor brentuximab-vedotint fenntartó kezelésben részesül, és teljes remisszióban van (az indukciós terápia befejezése óta 14 hónap telt el).

A klasszikus Hodgkin lymphomával diagnosztizált betegek az első vonalbeli kezelést követően teljes remissziót értek el, de a terápiás válasz kevésbé volt tartós (a relapszusig eltelt idő egyik esetben 7 a másik esetben 39 hónap volt). Hat beteg primeren kemorefrakter betegségben szenvedett. A relabáló/refrakter eseteknél elsősorban az R-DHAP protokollt indult salvage kezelésként, és az arra alkalmas betegeknél ezt követte az R-BEAM kondicionálással végzett autológ haemopoetikus őssejttranszplantációra került sor (5/9 betegnél). Az öt AHSCT-ben részesült beteg közül csak egyet veszítettünk el, akinek a beavatkozás kockázata eleve fokozott volt társbetegségei és rosszabb klinikai állapota miatt. Egy esetben fordult elő relapszus AHSCT után, ebben az esetben a beteg lokális irradiációra alkalmasnak bizonyult. Egy idős, transzplantációra nem alkalmas női betegnél

mentőkezelésként rituximab + gemcitabin kezelés indult, míg egy fiatal, refrakter férfi beteg a mentő DHAP-terápia hatástalansága után brentuximab vedotin + bendamustin terápiát kapott, melyre nem reagált, az újabb terápia sikertelenségét követően transzplantációra nem volt lehetőség, így nivolumab indult, de betegsége progressziója miatt elvesztettük. Betegeink medián teljes túlélése 60,5 (8-138) hónap volt, míg a transzplantációban részesült betegeink esetében 96,2 (21-138) hónap.

## 6. Megbeszélés

Klasszikus Hodgkin lymphomás betegeink adatait tekintettük át 2011 és 2020 között. A cHL miatt gondozott betegeink 3,65 százalékában észleltünk NHL-t mint másodlagos malignitást. Ez a gyakoriság felülmúlja a nemzetközi irodalmi adatokat, ennek háttere kettős. Egyrészt munkánk során tudatosan kerestük azokat az eseteket amikor az NHL diagnózisa a cHL kezelése alatt, vagy a korai relapszusban született, a legtöbb nemzetközi vizsgálatból ezen csoport kizárásra került. Másrészt hematológiai centrum révén a refrakter, relabáló valamint az AHSCT-ben részesülő esetek is intézetünkbe kerülnek kezelésre, referálásra. A cHL betegek körében jelentkező másodlagos NHL pedig nehezen kezelhető, rossz prognózisú betegség, ezért nagyobb arányban jelenhettek meg intézetünkben.

A munkánk másik részében pedig felmértük a diagnosztikai és kezelési nehézséget jelentő, az NHL és cHL között átmenetet képező szürke zóna lymphomás megbetegedések gyakoriságát is. Egy 10 éves vizsgálati periódusban 9 beteget észleltünk. A vizsgálati periódusban 257 cHL és 423 DLBCL miatt kezelt beteg adatát tekintettük át, ennek megfelelően az átmeneti entitás gyakoriságát 1,32%-nak találtuk, ami a WHO 2022-es klasszifikációját használva még kisebb szám is lehetne, mivel a NMGZL eseteket NOS DLBCL-ként klasszifikálnánk.

### 6.1 A klasszikus Hodgkin lymphomás betegeink körében jelentkező secunder non-Hodgkin lymphomával szerzett tapasztalataink

A klasszikus Hodgkin lymphomás betegeink körében a másodlagos NHL rizikóját nem elemeztük elsősorban a rövid követési idő miatt, másrészt mivel a gondozott beteg populáció nem ad reális keresztmetszeti képet a cHL betegek összességéről, hiszen tercier progresszivitási és transzplantációs központként nálunk gyakoribb a relabáló/refrakter, vagy más okból problémás betegek előfordulása. Munkánk során nem zártuk ki, sőt tudatosan vizsgáltuk a klonális kapcsolat és a szinkron onkogenézis jobb megértése érdekében azon eseteket is, akiknél az NHL diagnózisa rövid idővel a cHL diagnózisa

után igazolódott, tehát ahol az eredeti szövettani minta revíziója szakmailag szükséges, indokolt volt. A klasszikus Hodgkin lymphoma diagnózisa minden esetben a revízió során is megerősítésre került.

A másodlagosan kialakuló NHL oka feltehetően multifaktoriális genetikai, környezeti hatások, a klasszikus Hodgkin lymphoma, illetve annak kezelése okozta immunhiány is szerepet játszhat. A kezelési modalitások változása mellett a kezelés toxicitása lényegesen csökkent, azonban az innovatív kezelések megjelenésével új hatásokkal is számolnunk kell. Az immun check-point gátló, PD-1 inhibitor támadáspontú készítmények immunregulációt befolyásoló hatása révén tartós remissziót követően is megfigyelték a cHL klonális evolúcióját [5,19,26,27]. A szekvenciálisan és esetenként szinkron is jelentkező másodlagos NHL kialakulásának pontos patomechanizmusa azonban tisztázatlan. A szekvenciálisan kialakuló második NHL-val ellentétben a szinkron jelentkező malignitások esetében - feltehetően ritásuk miatt - a nemzetközi irodalomban csak esetismertetések szerepelnek, a patogenesis, klinikai viselkedés jobb megértése érdekében mi ezen eseteket tudatosan gyűjtöttük, vizsgáltuk betegeink körében.

Másodlagos NHL-ként leggyakrabban, ahogyan azt mi is tapasztaltuk, agresszív B-sejtes lymphoma, elsősorban DLBCL fordul elő [5,19,26]. Kezelhetőségük rossz, ennek hátterében a betegek előrehaladottabb kora és a megelőző terápiákból adódó csökkent kezelési tolerancia állhat [5,19,26]. Tapasztalataink alapján az életkor kevésbé mérvadó, sajnos a fiatal betegek klinikumát is a rapid progresszió jellemezte. Azonban a kezelésekkal szembeni rezisztencia, az ellenálló klónok szelektálódása jól tetten érhető a fent bemutatott eseteinkben is.

Betegeinknél elmondható, hogy klasszikus értelemben vett másodlagosan kialakuló (szekvenciális) NHL három esetben volt igazolható (4-5-6. betegek), mindhárman nők, életkoruk változatos, csak az 5. beteg volt 65 évnél idősebb. Ennél a betegnél az IGH génátrendeződés vizsgálata a két lymphoma között klonális kapcsolatot igazolt, így vélhetően a Hodgkin lymphomát kísérő és a terápiához társuló immundeficiencia és a cHL ellenes kezelés szelekciós hatása együttesen vezethetett a DLBCL kialakulásához. Az idős nő esetében a soliter laesió sebészi eltávolítása tartós betegség mentességet eredményezett. Az 4. beteg esetében nem történt klonalitás vizsgálat, azonban a DLBCL szövettani morfológiája (4. ábra) a cHL-ből történő transzformációt igazolja. Ez a betegünk primer refrakternek bizonyult a hagyományos kemoterápiás kezelésekre, azonban a PD-1 gátló nivolumab tartós remissziót eredményezett. Közel két év betegség mentességet követő nodalis relapszus szövettani vizsgálata igazolta a DLBCL-t. Az ő esetében a nivolumab mellett kialakuló klonális evolúció valószínűsíthető, mely cHL betegek longitudinális követése során vett sorozat liquid biopsziás minták NGS vizsgálata során igazolható volt [27,46].

Másik három betegünk esetében a két szövettani típusú lymphoma vélhetően nem szekvenciálisan alakult ki, hanem szinkron/diszkordáns módon már a cHL felismerésekor is jelen volt. Míg az egy időben ugyanazon laesióban jelen lévő két szövettani típusú lymphoma valóban ritkaság, úgy a különböző anatómiai lokalizációban jelen lévő eltérő szövettani típusú lymphomák vélhetően jóval gyakoribbak, mint ahogyan az irodalmi adatok alapján sejthető. DLBCL betegek körében 12.9%-ban tudtak kimutatni párhuzamosan indolens NHL-t is, bár tény, hogy ezekben az esetekben az indolens folyamat agresszív transzformációja mindig felmerül [23,25]. A cHL és NHL együttes előfordulása régóta ismert az irodalomban esetszerű közlések formájában [3,4,23,24]. Az egy nyirokcsomón (laesión) belül előforduló kompozit lymphomák a nyirokcsomó excisioja és áttekintő szövettani vizsgálata során könnyebben felismerhetők, bár ritkák, azonban a különböző anatómiai lokalizációban jelen lévő diszkordáns lymphomák csak több helyről történő mintavétel esetén kerülhetnek kimutatásra, ami a mindennapi gyakorlatban nem szokványos. Általános vélekedés, hogy éppen azért, mert egy lymphoproliferatív kórkép diagnózisának birtokában újabb mintavételt a klinikus már ritkán forszíroz, a többes lymphomás eseteknek csak töredéke kerül felismerésre [23,24]. Mindhárom primer refrakter betegünk esetében a retrospektív elemzés során a szinkron jelenlévő NHL lehetősége egyértelműen felmerül. Az első két betegnél a többi érintett régióhoz képest a mediastinumban kiugró SUVmax értékű eltérés volt a staging PET/CT vizsgálaton, míg a harmadik betegnél az interim vizsgálatok során a csak a mediastinumban volt reziduum (cHL esetében ez azért nem szokatlan). A mellüregi szövettani mintavétel azonban a diagnózis idején nem merült fel, lévén a beavatkozásnak van kockázata és rendelkezésre állt a radiológiai képpel összeegyeztethető szövettani diagnózis.

Az egy időben, vagy egymást követően kialakuló eltérő szövettani típusú lymphomák között klonális kapcsolat lehet, de ez nem szükségszerű, egymástól független módon is kialakulhatnak. Míg a relabáló betegeink körében, a szekvenciálisan kialakuló lymphomáknál egy betegünk esetében az IGH génátrendeződés, másikonál a morfológia támasztja alá a közös eredetet, addig a primer refrakter betegek között (1-3. eset) a klonális kapcsolat egyik esetben sem volt igazolható. Az első beteg esetében a szinkron jelenlévő kettős folyamat lehetőségét azonban alátámasztja az, hogy az elsőként eltávolított reaktív (utóbb cHL-nek vélemezett) nyirokcsomóban már kimutatható volt az a NOTCH2, CCND3 génvariáns, ami később a HG-BCL-ben is jelen volt.

A klonális kapcsolat igazolására különböző módszerek állnak rendelkezésre. Amennyiben kimutatható, úgy karakterisztikus töréspontokat vizsgálhatunk fluorescens in situ hybridizációval (FISH), bár ez cHL esetében kevésbé releváns, de BCL2 esetleg BCL6 átrendeződés jelen lehet [23]. DNS izolálására és vizsgálatára a szövettani mintából és liquid biopsziával a perifériás vérből, mint keringő tumor DNS (ctDNS) is lehetőség van. A klonalitás igazolására leginkább elterjedt az IGH és IGK gének meghatározott szekvenciáinak (IGH VH-JH, IGK Vk-Jk, Vk-Kde/intron-Kde) PCR vizsgálata, illetve egyre inkább elérhető

a daganatra jellemző génvariánsok/mutációk jelenlétének vizsgálatára a célzott/targeted új generációs szekvenálás (TNGS) is. Klasszikus HL esetében azonban mindkét módszernél problémát jelenthet, hogy a szöveti mintákban a daganatos HRS-sejtek egy vegyes sejtes lymphoid populáció csekély hányadát képezik, 1-2%-ban vannak jelen, így a monoklonális immunglobulin átrendeződést vagy a daganatos sejtekre karakterisztikus mutációkat nehéz kimutatni. A vizsgálatok érzékenysége fokozható a HRS-sejtek lézer mikrodisszekciójával [23,27].

Betegeink körében a vizsgált cHL szövettani minták egyikében sem volt kimutatható NGS technikával jellegzetes génvariáns jelenléte, tény, hogy a lézer mikrodisszekciós technika nem áll rendelkezésünkre. A molekuláris vizsgálatok egyértelmű korlátja volt az is, hogy nem minden beteg és nem minden szövettani minta állt kellő mennyiségben és minőségben a rendelkezésünkre, retrospektív tanulmány révén ezek pótlása sem volt lehetséges. Bár a core biopszia a beteg számára kevésbé megerőltető és a módszer sokszor a diagnózisig eltelt időt is rövidíti, tény, hogy a nyirokcsomó sebészeti excíziója segítheti a pontosabb diagnózist és a szükség esetén felmerülő kiegészítő vizsgálatok elvégzését is könnyebbé teheti. A patogenetikai és prognosztikai ismeretek bővülése, illetve a diagnosztikus módszerek fejlődése a szövettani minták retrospektív vizsgálatát akár klinikai, akár kutatási célból szükségessé tehetik.

A liquid biopszia során perifériás vérből vagy más testnedvből (pl.: liquor) történnek meg a molekuláris genetikai vizsgálatok, így a mintavétel a beteg számára sokkal kevésbé megerőltető, éppen ezért lehetőséget ad arra is, hogy a beteg kezelése/követése során a vizsgálato(ka)t számos alkalommal ismételjük. Lehetőséget biztosít a keringő szabad DNS (cfDNS) és a keringő tumor eredetű DNS (ctDNS) vizsgálatára is, melyek a vizsgálat céljától függően (diagnózis, differenciál diagnózis, prognózis, terápia hatékonysága, relapszus igazolása) különböző módszerekkel elemezhetők [23,27,47]. A szolid tumoros megbetegedések mellett egyre szélesebb körben vizsgálják és alkalmazzák hematológiai malignitások, elsősorban akut myeloid leukémia, myeloma multiplex és lymphomák esetében. Hodgkin lymphoma vonatkozásában a cfDNS mérése és mennyiségének változása a kezelés hatására prognosztikus erejű, de ennek megerősítésére prospektív vizsgálatok szükségesek [47]. Az IgH gén átrendeződések PCR és a ctDNS szomatikus mutációinak NGS, TNGS vizsgálata segíthet a diagnózis megállapításában, vagy a relapszus korai felismerésében. A szöveti minták és a hozzá tartozó liquid biopsziás mintákból származó cfDNS NGS vizsgálata során lymphomák esetében a szomatikus mutációk kimutatása jól korrelál egymással, sőt a liquid biopszia additív eltéréseket is ki tudott mutatni cHL betegeknél, mely szubklónok azonosítását is lehetővé teheti [47–49].

Bár a liquid biopszia jelenleg nem képezi a rutin diagnosztika részét intézetünkben, azonban cHL betegeink körében is prospektív módon, tanulmány keretében vizsgáljuk a cfDNS prognosztikai

szerepét. Szokatlan klinikai viselkedés, vagy a betegeink esetében is látható kiugró fokális SUVmax érték esetében, amikor klinikailag felvethető a cHL mellett egy másik tumoros folyamat, NHL lehetősége érdekes kérdés lehet, hogy a szövettani minta és liquid biopszia párhuzamos NGS, TNGS vizsgálata adhat-e lehetőséget egy második tumoros folyamat azonosítására, vagy a kórlefolyás során kialakuló klonális evolúció, esetleg szekvenciálisan kialakuló második tumor/lymphoid malignitás kimutatására. A kérdés vizsgálatának természetesen feltétele, hogy a cHL esetében alkalmazott NGS vizsgálatok standardizálásra kerüljenek, illetve a lézer mikrodisszekció könnyen elérhető legyen, és nagyobb beteganyagban, prospektív vizsgálatok történjenek.

Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy betegeink körében a cHL-NHL társulásának minden formájával találkozunk. A szekvenciálisan kialakuló és a szinkron jelen lévő NHL esetében is a betegek kezelése nehéz, elmondható azonban, hogy tapasztalataink alapján a szinkron jelentkező NHL prognózisa rosszabb, hiszen a szinkron lymphomás eseteink post-NHL túlélése mindössze 2-4 hónap, míg a szekvenciálisan jelentkező NHL esetében ez 12-27 hónap. A nehéz kezelhetőség oka részint a számos előkezelés miatt a betegek csökkent terápiás toleranciája, részint pedig gyakran terápia rezisztens betegséggel állunk szemben, amit a klonális evolúció, gyógyszer rezisztencia is magyarázhat. Ezeknek a betegeknek, betegségeknek a részletes és mély molekuláris vizsgálata segíthet azon genetikai eltérések azonosításában, ami a nagy rizikójú, primeren refrakter cHL betegekre lehet jellemző. Ezen eltérések felismerése hosszú távon a betegek korai kiemelését, eltérő kezelési stratégiáját és reményeink szerint jobb gyógyulási esélyt tehet lehetővé.

## 6.2 A szürke zóna lymphomával szerzett tapasztalataink

A szürke zóna lymphoma a diffúz nagy B-sejtes lymphoma és a klasszikus Hodgkin-lymphoma között átmenetet képező malignitás, először a 2008-as WHO-osztályozásban került bevezetésre ideiglenes entitásként [29]. Azóta a WHO 2022-es klasszifikációja tovább pontosított, és mediastinális szürke zóna lymphoma mint önálló entitást hozott létre. A mediastinumot nem érintő hasonló fenotípusos jegyeket hordozó korábban non-mediastinalis szürke zóna lymphomaként leírt lymphomák a mediastinális elterjedt génextpressziós profilt és eltérő DNS-mutációkat mutatnak, így az NMGZL eseteket már a NOS DLBCL esetek közé soroljuk az új klasszifikáció szerint [9,32]. Azonban azóta sem határoztak meg független, konszenzuson alapuló diagnosztikai kritériumokat. Főként retrospektív vizsgálatok adatai alapján a betegség patológiai jellemzői a következőképpen foglalhatók össze. A tumorsejtek morfológiája lehet éretlen centroblasztos, és immunoblasztos, vagy mutathatnak Hodgkin-Reed-Sternberg-szerű transzformációt. Jellemzően a tumorsejtek előfordulása és sűrűsége nagyobb, mint a cHL-ben, és gyakran infiltratív módon terjednek. A háttérsejtek száma jelentős lehet, vegyes összetételt

mutat, és nem ritkán fibrotikus stroma is kialakul [6,30–32]. A különböző mértékű CD30 és/vagy CD15 pozitivitás mellett immunfestéssel jellegzetes B-sejt markerek (CD20, PAX5, CD79a, MUM1 és OCT2) is kimutathatók, de expressziójuk egyedi kombinációkat mutat. Összességében megállapítható, hogy kétféle szövettani mintázat mutatható ki: az egyikben a DLBCL-típusú morfológia mellett a tumoros B-sejtek B-sejt marker expressziója ritka, míg CD30 vagy esetleg CD15 expressziójuk erős. A másik mintázatot a cHL-típusú morfológia jellemzi, gyengébb vagy hiányzó CD30/CD15 festődéssel és intenzív B-sejt marker expresszióval [6,30,31,50]. A szöveti kép térbeli heterogenitást is mutathat; néha a két eltérő típusú lymphoma térben elkülönülve egyszerre jelen lehet, ez a megjelenés felveti a két entitás paralell onkogenezisét (szinkron lymphoma jelenlétét). A szövettani minta kiterjedt térbeli vizsgálata még egy tapasztalt hematopatológus számára is elengedhetetlen, ezért a core biopsziás mintavétel gyakran korlátozott értékű a GZL diagnózisában, és a teljes nyirokcsomó kimetszése előnyösebb. Az ellentmondásos, átmeneti morfológiai és immunhisztológiai kép, hívhatja fel a patológus figyelmét, ami még részletesebb vizsgálatot, esetleg további immunfestést indokolhat, vagy ismételt mintavételt tehet szükségessé [40,51].

Betegeinknél a két mintázatot egyértelműen meg lehetett különböztetni: 6 esetben a DLBCL típusú morfológia, 3 esetben pedig a cHL típusú morfológia került leírásra. Három esetben már az első szövettani vizsgálat GZL diagnózist eredményezett, míg további három esetben a szokatlan klinikai megjelenés miatt revízióra volt szükség; a kiegészítő immunfestés az intermedier szövettani típus pontos és végleges diagnózisához vezetett. A fennmaradó három esetben pedig a relapszus (2 eset) vagy a progresszió (1 eset) indokolta újabb biopsziás mintavétel igazolta a GZL-t. Amikor a szürke zóna lymphomát először leírták, a folyamatot főként mediastinalis lokalizációjának hitték, és főként fiatal, férfi betegeket érintett. A rákövetkező évek irodalmi beszámolóí alapján azonban felfigyeltek egy nem mediastinalis formára, ami ugyanolyan gyakori, ha nem gyakoribb, mint az elsődlegesen mediastinalis érintettségű esetek [6,30,51]. A két klinikai megjelenési forma jellegzetességei között különbségek mutatkoztak: míg az MGZL-ben szenvedő betegek általában fiatalabbak, a betegséget korai stádiumában és gyakran bulky tumorról diagnosztizáljuk, addig az NMGZL esetekre az idősebb életkor, a betegség előrehaladottabb stádiuma, kiterjedt extranodális érintettség és gyakori csontvelő-infiltráció jellemző. Míg az MGZL-ben a progressziómentes túlélési arányok általában jelentősen jobbak, mint az NMGZL-ben szenvedő betegek körében, a két betegcsoport között a túlélési arányok tekintetében egyértelmű különbség nem volt. A legfrissebb klasszifikáció 2022-ben a mediastinális és nem mediastinális megjelenési formák között leírt eltéréseket részletes genetikai és epigenetikai vizsgálatokkal tovább erősítette, ami a hasonló szövettani, de eltérő klinikai megjelenésű formák elkülönülését eredményezte [9].

A tanulmányunk publikációjakor érvényben lévő 2008-as klasszifikáció alapján, két betegünkönél MGZL-t diagnosztizáltunk, míg 7/9 esetben nem mediastinalis előrehaladott betegséget és női túlsúlyt találtunk (6/9). Az esetek szerény száma nem tette lehetővé a két klinikai megjelenési forma összehasonlítását, és talán az NMGZL dominánsabb jelenléte miatt a klinikai jellemzők is inkább ennek az altípusnak feleltek meg: magasabb életkor a diagnózis idején, előrehaladott stádiumú betegség (7/9 eset) és gyakoribb csontvelőinfiltráció (5/9 eset) (1. táblázat). Az entitás ritka volta és az esetek kis száma miatt nem áll rendelkezésünkre prognosztikai rendszer vagy egyértelmű terápiás algoritmus.

A betegség kezelése megközelíthető DLBCL-típusú (R-CHOP, DAEPOCH-R) vagy cHL-típusú (ABVD, escBEACOPP) protokollokkal. A szakirodalmi adatok azt mutatják, hogy a DLBCL-típusú kezelések hatékonyabbak lehetnek, de konkrét irányelvek nincsenek [30–32,51]. A rituximab alkalmazásával kapcsolatban azonban a szakértők véleménye még kevésbé egyértelmű: míg Evens és munkatársai [6] a progressziómentes túlélés szempontjából kedvezőbbnek találták a kiegészítő rituximabot tartalmazó terápiákat, addig Sarkozy és munkatársai [31] sem az eseménymentes, sem a teljes túlélés szempontjából nem találták kedvezőbbnek a rituximabot tartalmazó protokollokat. A két tanulmány összehasonlítását megnehezíti, hogy míg Evens és munkatársai MGZL és NMGZL esetekkel egyaránt dolgoztak, addig Sarkozy és munkatársai csak MGZL betegeket kezeltek, tekintettel a legújabb klasszifikációra a NMGZL mint NOS DLBCL, az anti-CD20 kezelés a terápiás rezsim részét képezi a nem mediastinalis esetekben, míg az MGZL esetén szerepe nem tisztázott.

Saját betegeink körében első vonalban többségében CHOP kemoterápiát alkalmaztunk, és ABVD-terápiát csak azoknál a betegeknél alkalmaztunk, akiknél a kezdeti szövettani vizsgálat cHL-t igazolt, és a GZL-t csak a relapszus során végzett ismételt biopszia igazolta. Az első kezelés során összesen 6 beteg kapott rituximabot; a két ABVD-vel kezelt HL-betegen kívül volt még egy beteg, aki nem kapott rituximabot, őt eredetileg GZL-ként diagnosztizáltuk, és CD20-negativitása és erős CD30-pozitivitása miatt a CHOP-kezelés mellett brentuximab-vedotinnal kezeltük. A brentuximab-vedotin alkalmazásáról kevés adat áll rendelkezésre; egy egyesült államokbeli munkacsoport BV-t R-CHP-vel kombinálva alkalmazott GZL beteg kezelése során [51]. Több klinikai vizsgálatban is CD30 pozitív PMBL és DLBCL-es betegek is BV kezelésben részesültek, polikemoterápiás kezeléssel kiegészülve [52–54]. Valamint a II. fázisú Checkmate 436 vizsgálat során a PD-1-gátló Nivolumab és Brentuximab vedotinnal kezeltek 10 refrakter vagy relabáló MGZL beteget. A vizsgálatba 10 olyan MGZL beteget vontak be, akik AHST-ben, vagy legalább 2 korábbi kemoterápiás kezelésben részesültek. A tíz betegből 5 esetben komplett remissziót, további 2 esetben parciális remissziót sikerült elérni a PD1 gátló és antiCD30 kezeléssel [55]. Betegünk esetében az indukciós kezeléssel elért teljes metabolikus remissziót követően fenntartó terápiaként indítottuk a brentuximab vedotint, hasonlóan ahogy cHL-ben is alkalmazzuk, mindezidáig hatékonynak bizonyult, jelentős toxicitás nélkül. A brentuximab-vedotin terápia CD30-pozitív (de talán

még negatív esetben is) logikus választás lehet, de prospektív vizsgálatok indokoltak a gyógyszerek pontos kombinációja, a gyógyszereskezelésbeni alkalmazásának (elsővonal, relapszus), valamint a fenntartó terápia szükségességének és előnyének elemzésére.

A GZL-re jellemző a terápiára való refrakteritás, gyakran csak részleges remisszió érhető el az első vonalbeli kezelés eredményeként, amit korai relapszus követ [6,30–32], ez a klinikai viselkedés saját betegeink körében is jól tetten érhető. A salvage kezelés azonban sikeres lehet a visszaeső esetekben [30]. A nagy dózisu terápia és a hematopoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT), különösen annak autológ formája, hatékony terápiás lehetőséget jelenthet az erre alkalmas betegeknél, és a teljes remisszió, illetve a teljes gyógyulás elérésének egyik alappillére lehet [6,30,32,56]. Betegeink közül öten részesültek AHST-ben R-BEAM kondicionálást követően. Az öt betegből mindössze egy beteget vesztettünk el a kezeléssel kapcsolatos szövődmények miatt; társbetegségei növelték a beavatkozás kockázatát. Továbbá AHST-t követően egy betegnél több mint két éves remisszió után nyaki nyirokcsomó relapszus alakult ki, amely lokalizált jellege miatt sugárterápiára alkalmasnak bizonyult. Betegeink közül egy fiatal beteg nem érte meg a transzplantációt; több mentőkezelés (DHAP, BV-bendamustin és nivolumab) ellenére a betegség progressziója során meghalt.

A PD-1-gátlók helye a GZL terápiás palettáján még nem tisztázott, ahogyan a GZL kezelésében betöltött szerepe sem, de vannak irodalom adatok miszerint sikeresen alkalmazták refrakter/relabáló esetekben [55,57]. A PD-1-gátlók alkalmazásának relevanciáját támasztja alá az a tény, hogy az MGZL-esetek 60%-ában kimutatható volt a 9p24.1 kromoszómarégióban található PD-1 gén kópiaszám-változása [32]. Az itt bemutatott kilenc esetünk közül hatban sikerült PD-L1-pozitivitást igazolnunk. A polatuzumab vedotinnal és a blinatumomabbal különböző típusú B-sejtes lymphomákban is folynak klinikai vizsgálatok, és mindkettőnek potenciálisan jótékony hatása lehet a szürke zóna lymphomák kezelésében is.

A szürke zóna lymphomás betegek gondozása igazi kihívást jelent a diagnózistól a beteg kezeléséig. Rendkívül fontos, hogy a szokatlan szövettani megjelenés vagy klinikai viselkedés felkeltse a kezelő orvosok gyanúját, és klinikopatológiai konzultáció induljon az esettel kapcsolatban, szükség esetén újra kell értékelni a diagnózist és a kezelést. A terápiában az agresszívabb megközelítés és a DLBCL-típusú protokollok hatékonyabbak lehetnek; bár a rituximab terápiás hatása nem egyértelmű, CD20-pozitív esetekben hasznos lehet. A brentuximab-vedotinnak fontos szerepe lehet a betegség kezelésében. Használatát CD30-pozitív esetekben akár első vonalbeli terápiaként is meg kell fontolni, a refrakter, relabáló betegeknél előnye egyértelműnek tűnik. A gyengébb általános állapotú betegek esetében a fenntartó BV-terápia segíthet a részleges remisszióból teljes remisszióvá válásban, vagy - mint cHL-ben - az autológ transzplantációt követő terápiás válasz elmélyítésében. A refrakter/relabáló esetekben a

transzplantáció, elsősorban az AHST szerepe megkérdőjelezhetetlen, de kérdés, hogy mely esetekben jöhet szóba frontline terápiaként [32,56]. A PD-1-gátlókat eddig főként a refrakter/relabáló eseteknél alkalmazták, akár BV kezeléssel kiegészítve jó eredmények érhetőek el, de idősebb, sérülékenyebb betegeknek akár a transzplantáció alternatíváját is jelenthetik [55].

Összefoglalva, a GZL kezelésében még mindig számos nyitott kérdés van, amelyekre a betegség ritka volta miatt nehéz választ adni. Prospektív, multicentrikus klinikai vizsgálatokra van szükség, hogy több információt nyerjünk a betegség patobiológiájáról és klinikai jellemzőiről, és az eredmények alapján hatékonyabb kezelési stratégiákat dolgozhassunk ki.

## 7. Új megállapítások

1. Hodgkin lymphoma és az utána szekvenciálisan, vagy szinkron keletkező non-Hodgkin lymphoma között klonális kapcsolat állhat fent.
2. A klasszikus Hodgkin lymphomás betegek kezelése során, vagy a kezelésüket követően a szinkron és a szekvenciálisan kialakuló non-Hodgkin lymphomák is keletkezhetnek a primer Hodgkin lymphoma transzformációja révén.
3. Tapasztalataink alapján a klasszikus Hodgkin lymphomás betegek körében jelentkező secunder non-Hodgkin lymphomák leggyakrabban agresszív B-sejtes malignitások (DLBCL, HGBCL).
4. Tapasztalataink alapján a klasszikus Hodgkin lymphomás betegek körében jelentkező non-Hodgkin lymphomák, különösen a szinkron onkogenezis esetén, igen rossz prognózisúak, kombinált kemoterápiás kezelésekkal szemben refrakterek, a várható NHL utáni túlélés rövid.
5. Hodgkin lymphomás betegek körében a szokatlan klinikai viselkedés és/vagy a PET/CT vizsgálattal észlelt kiugró fokális SUVmax esetén a szövettani revízió, re-biopsziás mintavétel szükséges a szürke zóna lymphoma és szinkron non-Hodgkin lymphoma kizárása érdekében.
6. A szürke zóna lymphomás betegek körében alkalmazott anti-CD30 kezelés, a DLBCL kezelésében használt CHOP polikemoterápiával alkalmazva jó effektivitású, hosszú távú remisszió érhető el.
7. A szürke zóna lymphomás betegek körében a CHOP + anti- CD20/CD30-al elért remisszióban alkalmazott autolog haemopoetikus őssejt transzplantációval gyógyulás érhető el.

## 8. Összefoglalás

A klasszikus Hodgkin lymphomát követően kialakuló non-Hodgkin lymphoma ritka entitás, saját tapasztalataink alapján többségében agresszív B-sejtes malignitással kell számolni, ami a beteg számára többnyire rossz prognózist jelent. Különösen nehezen kezelhetőnek bizonyultak a szinkron onkogenezissel kialakuló NHL esetek. Mindezekre tekintettel, szokatlan klinikai viselkedés, a kezelésekkel szemben mutatott refrakteritás, rapid progresszió, vagy relapszus esetén a rebiopsziás mintavétel kiemelkedő fontosságú. Törekednünk kell az ismételt szövettani mintavételre, lehetőleg egész nyirokcsomó eltávolítására, és/vagy a korábban meglévő szövettani minta revíziójára. Tapasztalt hematopatológus és a klinikus közreműködése nélkülözhetetlen az esetleges secunder NHL vagy az átmeneti entitás, a szürke zóna lymphoma felismerése érdekében. Különösen fontos a GZL-re gondolnunk mivel a CHOP és anti-CD20 vagy még inkább az innovatív anti-CD30 és PD-1 gátló kezelések bevonásával, és AHST-vel jó eredmények érhetőek el. A munkánk publikálását követően nem sokkal napvilágot látott WHO 2022-es klasszifikáció is megerősítette felvetéseinket. Az új osztályozással a nem mediastinális szürke zóna lymphoma klasszifikációja megszűnt és a kliniko-patológiai adatok alapján az egyéb módon nem osztályozható diffúz nagy B-sejtes lymphomák csoportjába került, ez megerősíti azt a tapasztalatunkat, hogy ebben a betegcsoportban, bár a fenotípus átmeneti jellegű, de a betegek a DLBCL-ben alkalmazott kezelési sémákból profitálnak a legtöbbet. Míg a mediastinális szürke zóna lymphoma önálló entitás maradt, ebben az igen ritka csoportban saját betegeinkkel szerzett ismeretek, az anti-CD30 kezelés, AHST hatékonysága, a betegség tudatos keresése, fontos tapasztalattal szolgálnak a további esetek szűrése, kezelése tekintetében. Továbbá vizsgálatainkkal felmerült, hogy a klasszikus Hodgkin lymphoma és non-Hodgkin lymphoma, az átmeneti fenotípusok társulása nem feltétlen egymástól független paralell onkogenezis eredményezte raritást, a háttérben, klonális kapcsolat, közös onkogenezis, esetleg transzformáció is állhat.

Munkánk során ritka, rossz prognózisú klinikai eseteket elemeztünk, melyek pontos patogenezeise és kórlefolysa nem ismert. Tekintettel arra, hogy ezen betegek főként a fiatal munkaképes lakosság köréből kerülnek ki, szocio-ökonómiai jelentőséggel is bír ezen esetek jobb megértése és sikeresebb kezelési stratégiák kialakítása. Nagyobb esetszámú multicentrikus vizsgálatok, a liquid biopszia és az új generációs génszekvenálás segíthet a jövőben tisztázni a patogenezist, és az új kezelési modalitásokat beilleszteni a jelenleg is használt protokollok közé a hatékonyabb kezelés érdekében.

## 9. Summary

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) arising as a secondary malignancy in patients treated for classical Hodgkin lymphoma (cHL) is an infrequent and challenging clinical scenario. NHL can be presented synchronously with cHL or may develop later, sequentially, up to years after treatment for cHL. Our results suggested that secondary NHL cases had a bad prognosis, especially in synchronous cases. That is why in case of uncommon clinical behaviour, relapses or refractory cases rebiopsy is very important. It is inevitable to involve an experienced hemato-pathologist and to create communication between the clinician and the pathologist to identify the secondary NHL and intermediate cases. Grey zone lymphoma has an intermediate phenotype and a completely different clinical behaviour than cHL or NHL. As our results show there are good responses with innovative treatments such as anti-CD 30 agents, or PD-1 inhibitors with CHOP chemotherapy, and AHST is also favourable. After we publicized our work, the new classification of WHO in 2022, brings updates. The intermediate phenotype cases without mediastinal involvement, the non-mediastinal grey zone lymphoma cases involved to the not otherwise classified DLBCL cases and the mediastinal grey zone lymphoma remain independent entities. This verified our findings that the treatment protocols used among DLBCL patients are favourable among non-mediastinal cases. We could reach long remission in the case of mediastinal grey zone lymphoma with anti-CD30 treatment and AHST. Furthermore, our examinations suggested that the cHL and secondary NHL our intermediate lymphomas are not just rare and sometimes parallel cases, in the background there can be clonal linkage and a common neoplastic progenitor cell or even transformation.

In our work, we analysed rare clinical cases, with bad prognoses, in which pathogenesis and clinical behaviours are not clear. As these patients are mainly young adults it is not just a medical need, but it is also a socio-economical issue to find a better understanding and guidelines for treating these patients. In the future, next-generation sequencing (NGS)--based processing of liquid biopsy samples can overcome the limitations resulting from the spatial heterogeneity of lymphoid malignancies. Over the long term, this identification could lead to early patient selection and alternative treatment strategies, ultimately leading to improved prospects for cure.

## 10. Irodalom jegyzék

- [1] Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(11):1478-1488.
- [2] Illés Á, Garai I, Miltényi Z. Hodgkin-lymphomás betegek kezelésével szerzett tapasztalataink. *Orv Hetil.* 2023;164(11):403-410.
- [3] Jaffe ES, Zarate-Osorno A, Kingma DW, et al. The interrelationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol.* 1994 ;5 Suppl 1:7-11.
- [4] Bräuninger A, Hansmann M-L, Strickler JG, et al. Identification of Common Germinal-Center B-Cell Precursors in Two Patients with Both Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1239-47.
- [5] Eichenauer DA, Müller H, Elger L, et al. Non-Hodgkin lymphoma after treatment for classical Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Br J Haematol.* 2021;193(3):515-519.
- [6] Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: Characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol.* 2015;90(9):778-83.
- [7] Jóna Á, Illés Á, Younes A. Hodgkin lymphoma: From molecular pathogenesis to targeted therapy. *Hematol Cancers From Mol Pathobiol to Target Ther.* 2012:181-202.
- [8] Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, et al. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br. J. Haematol.* 2019;184(1):45-59.
- [9] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.
- [10] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.
- [11] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140(11):1229-1253.
- [12] Huang J, Pang WS, Lok V, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):57.
- [13] Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2690-7.
- [14] Husi K, Pinczés LI, Fejes Z, et al. Combined prognostic role of TARC and interim 18F-FDG PET/CT in patients with Hodgkin lymphoma-real world observational study. *Hell J Nucl Med.* 2022;25(2):125-131.
- [15] Illés Á, Jóna Á, Simon Z, et al. Új lehetőségek a refrakter és relabált Hodgkin-lymphomás betegek kezelésében. *Orv Hetil.* 2015;156(45):1824–1833.
- [16] Husi K, Szabó R, Pinczés LI, et al. Improved survival of autologous stem cell transplantation in primary refractory and relapsed Hodgkin lymphoma in the brentuximab vedotin era — real-world data from Hungary. *Ann Hematol.* 2023;102(9):2555-2563.

- [17] Illés Á, Simon Z, Udvardy M, et al. Treatment of relapsed Hodgkin lymphoma after autologous stem cell Transplantation. *Orv. Hetil.* 2017;158(34):1338-1345.
- [18] Illés Á, Simon Z, Udvardy M, et al. Így kezeljük az autológ őssejt-transzplantáció után kiújult Hodgkin-lymphomát. *Orv Hetil.* 2017;158(34):1338–1345.
- [19] Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin’s Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2499-511.
- [20] Makita S, Maeshima AM, Taniguchi H, et al. Classical Hodgkin lymphoma primary refractory to brentuximab vedotin, with transformation to CD30-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2016;104(3):396-9.
- [21] Huang Q, Wilczynski SP, Chang KL, et al. Composite recurrent Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: One clone, two faces. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(2):222-9.
- [22] Amini RM, Enblad G, Sundström C, et al. Patients suffering from both Hodgkin’s disease and non-Hodgkin’s lymphoma: A clinico-pathological and immuno-histochemical population-based study of 32 patients. *Int J Cancer.* 1997;71(4):510-6.
- [23] Alduaij W, Hilton LK, Al Moosawi M, et al. Concurrent Composite Lymphomas Collectively Bearing Three Diagnostic Entities of Shared Clonal Origin. *HemaSphere.* 2022;6(4):e705.
- [24] Zhang C, Yi Y, Chen C, et al. Discordant lymphoma consisting of mediastinal large B-cell lymphoma and nodular sclerosis Hodgkin lymphoma in the right supraclavicular lymph nodes: A case report. *Diagn Pathol.* 2015;10(1):10:215.
- [25] Wang Y, Link BK, Witzig TE, et al. Impact of concurrent indolent lymphoma on the clinical outcome of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2019;134(16):1289-1297.
- [26] Xavier AC, Armeson KE, Hill EG, et al. Risk and outcome of non-Hodgkin lymphoma among classical Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer.* 2013;119(18):3385-92.
- [27] Santisteban-Espejo A, Bernal-Florindo I, Perez-Requena J, et al. The Need for Standardization in Next-Generation Sequencing Studies for Classic Hodgkin Lymphoma. *Diagnostics.* 2022;12(4):963.
- [28] Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: The missing link between classic Hodgkin’s lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(11):1411-21.
- [29] Harris NL, Campo E, Jaffe ES. Introduction to the WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *WHO Classif Tumours Haematop Lymphoid Tissues.* 2008;102(3):83-7.
- [30] Kritharis A, Pilichowska M, Evens AM. How I manage patients with grey zone lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2016;174(3):345-50.
- [31] Sarkozy C, Molina T, Ghesquières H, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: Clinico-pathological characteristics and outcomes of 99 patients from the Lymphoma Study Association. *Haematologica.* 2017;102(1):150-159.
- [32] Uczkowski D, Ashraf H, Cherry M, et al. Gray zone lymphoma: A case report and comprehensive review of literature. *Leuk. Res. Reports.* 2023;19:100372.
- [33] Sarkozy C, Hung SS, Chavez EA, et al. Mutational landscape of gray zone lymphoma. *Blood.* 2021;137(13):1765-1776.
- [34] Pileri S, Tabanelli V, Chiarle R, et al. Mediastinal Gray-Zone Lymphoma: Still an Open Issue.

Hemato. 2023;4(3):196-206.

- [35] Egan C, Pittaluga S. Into the gray-zone: update on the diagnosis and classification of a rare lymphoma. *Expert Rev. Hematol.* 2020;13(1):1-3.
- [36] Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2011;96(4):558-66.
- [37] Pilichowska M, Pittaluga S, Ferry JA, et al. Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL. *Blood Adv.* 2017;1(26):2600-2609.
- [38] Qasrawi A, Swofford B, Abughanimeh O, et al. Trends and Outcomes of Gray Zone Lymphoma in the United States: A Population-Based Registry Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(3):S230.
- [39] Pilichowska M, Kritharis A, Evens AM. Gray Zone Lymphoma: Current Diagnosis and Treatment Options. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2016;30(6):1251-1260.
- [40] Bosch-Schips J, Granai M, Quintanilla-Martinez L, et al. The Grey Zones of Classic Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel).* MDPI; 2022;14(3):742.
- [41] Mokánszki A, Bicskó R, Gergely L, et al. Cell-free total nucleic acid-based genotyping of aggressive lymphoma: Comprehensive analysis of gene fusions and nucleotide variants by next-generation sequencing. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):3032.
- [42] Zheng Z, Liebers M, Zhelyazkova B, et al. Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing. *Nat Med.* 2014;20(12):1479-84.
- [43] Kokovic I, Novakovic BJ, Cerkovnik P, et al. Clonality analysis of lymphoid proliferations using the biomed-2 clonality assays: A single institution experience. *Radiol Oncol.* 2014;48(2):155-62.
- [44] Cho J. Basic immunohistochemistry for lymphoma diagnosis. *Blood Res.* 2022;57(S1):55-61.
- [45] Kocjan G. BEST PRACTICE No 185 Cytological and molecular diagnosis of lymphoma. *J Clin Pathol.* 2005;58(6):561-7.
- [46] Spina V, Brusca A, Cuccaro A, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131(22):2413-2425.
- [47] Lim JK, Kuss B, Talaulikar D. Role of cell-free DNA in haematological malignancies. *Pathology.* 2021;53(3):416-426.
- [48] Cirillo M, Craig AFM, Borchmann S, et al. Liquid biopsy in lymphoma: Molecular methods and clinical applications. *Cancer Treat. Rev.* 2020;91:102106.
- [49] Desch AK, Hartung K, Botzen A, et al. Genotyping circulating tumor DNA of pediatric Hodgkin lymphoma. *Leukemia.* 2020;34(1):151-166.
- [50] Simon Z, Virga B, Pinczés L, et al. Transition Between Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma— Our Histopathological and Clinical Experience With Patients With Intermediate Lymphoma. *Pathol Oncol Res.* 2021;27:625529.
- [51] Mallipudi RM, Alquran L, Shenoy VA, et al. A Rare Case of Grey Zone Lymphoma Successfully

Treated with Brentuximab Vedotin and R-CHP Chemotherapy. *Case Rep Oncol Med.* 2019;2019:4121234.

- [52] Svoboda J, Bair SM, Landsburg DJ, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas. *Haematologica.* 2021;106(6):1705-1713.
- [53] Svoboda J, Strelec LE, Nasta SD, et al. Brentuximab Vedotin in Combination with Multi-Agent Chemotherapy Is Well Tolerated and Shows Promising Activity As Frontline Treatment for Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Blood.* 2015;126(23):1705-1713.
- [54] Berger GK, McBride A, Lawson S, et al. Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: A systematic review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017; 109: 42-50.
- [55] Santoro A, Moskowitz AJ, Ferrari S, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory mediastinal gray zone lymphoma. *Blood.* 2023;141(22):2780-2783.
- [56] Takaishi K, Muto T, Mimura N, et al. Long-term complete remission following tandem autologous stem cell transplantation and consolidative radiotherapy for refractory mediastinal gray-zone lymphoma. *Int J Hematol.* 2018;108(4):452-455.
- [57] Melani C, Major A, Schowinsky J, et al. PD-1 Blockade in Mediastinal Gray-Zone Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(1):89-91.

## 11. Tárgyszavak.

**Tárgyszavak:** Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, Diffúz nagy B-sejtes lymphoma, transzformáció, második malignitás, szinkron tumor, szürke zóna lymphoma, mediastinális szürke zóna lymphoma.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, transformation, secunder malignancies, synchronous tumors, grey zone lymphoma, mediastinal gray zone lymphoma.

## 12. Köszönetnyilvánítás.

Szeretnék köszönetet mondani Illés Árpád professzor úrnak, hogy munkásságán keresztül bevezetett a hematológia és a tudomány világába, köszönöm türelmét, segítségét és motivációját.

Köszönöm Méhes Gábor professzor úrnak az értekezés alapját képező szövettani és molekuláris diagnosztikai munkát.

Hálával tartozom Pinczés László tanársegéd úrnak, akinek iránymutatására, segítségére, tanácsaira első munkanapom óta mindig számíthattam.

Köszönöm Simon Zsófia tanárnőnek a sok segítségét és munkáját, valamint türelmét.

Köszönöm Miltényi Zsófia tanárnőnek és Magyar Ferenc adjunktus úrnak a konstruktív meglátásaikat.

Továbbá köszönöm a hematológiai tanszék minden munkatársának, kollégáimnak és a társszerzőknek segítségét eddigi munkám során.

Köszönöm szépen a családom türelmét és megértését is.

## 13. Közlemények.



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**  
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/436/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Virga Bálint  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Virga, B.**, Pinczés, L. I., Illés, Á., Miltényi, Z., Magyarai, F., Méhes, G., Simon, Z.: Occurrence of Secondary Non-Hodgkin Lymphomas Among Our Classical Hodgkin Lymphoma Patients: a Single-Centre Experience.  
*Cureus*. 16 (6), 1-10, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.63307>  
IF: 1 (2023)
2. Simon, Z., **Virga, B.**, Pinczés, L. I., Méhes, G., Miltényi, Z., Barna, S., Szabó, R., Illés, Á.: Transition Between Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma- Our Histopathological and Clinical Experience With Patients With Intermediate Lymphoma.  
*Pathol. Oncol. Res.* 27, 1-7, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2021.625529>  
IF: 2.874

### További közlemények

3. Virga, I., Páyer, E., Barna, S., Bedekovics, J., Váróczy, L., **Virga, B.**, Nagy, Z., Illés, Á., Magyarai, F.: Ritka lokalizációjú plasmocytoma autológ hemopoetikus összejtátültetést követően.  
*Hematol. Transzfuziol.* 56 (2), 93-98, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2023.00173>

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 3,874**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 3,874**



A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudásmetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.07.03.

## 14 Függelék.

- Az egyetemi doktori értekezést megalapozó közlemények.