

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Klinikai tapasztalatok Hodgkin lymphomában különös tekintettel a pulmonális szövődményekre

Dr. Jóna Ádám

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2017

Klinikai tapasztalatok Hodgkin lymphomában különös tekintettel a pulmonális szövődményekre

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Jóna Ádám okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai orvostudományok doktori iskolája (Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Takács István, PhD

Dr. Dóczy-Bodnár Andrea, PhD

A doktori szigorlat időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Szemészeti Tanszék tanterme

2017. május 25. 11:00

Az értekezés bírálói:

Dr. Brúgós László, PhD

Dr. Nagy Zsolt, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Takács István, PhD

Dr. Brúgós László, PhD

Dr. Dóczy-Bodnár Andrea, PhD

Dr. Nagy Zsolt, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, „A” épület tanterme

2017. május 25. 13:00

1. Bevezetés

A Hodgkin lymphoma (HL) a nyirokrendszer daganatos megbetegedése, az összes lymphoma 12-18%-át teszi ki. Leggyakrabban fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodással (lymphadenomegália) jár, melyet máj- és lépmegnagyobbodás (hepato- splenomegália) is kísérhet. Az érintett nyirokcsomók leggyakrabban a cervicalis, supraclavicularis és a mediastinalis régiókban találhatók, míg infradiaphragmatikus-, különösen extranodalis érintettség ritka. Általános, ún. „B-tünetként” 10%-ot meghaladó fogyás, éjszakai izzadás, unduláló – ún. Pel-Ebstein típusú – láz jelentkezhet. Laborleletek közül jellemző a gyorsult vörösvértest süllyedés (We), eosinophila, leukocytózis, lymphopenia, thrombocytózis, hypalbuminaemia, esetleg anaemia.

Az első időben a kezelés célja elsősorban a betegek túlélésének javítása volt. Manapság a betegek 80-85%-a tartós túlélő, így a betegek gondozása során felértékelődtek a kezelések hosszú távú mellékhatásai, így már az alul- vagy túlkezelések elkerülését tartjuk fontosnak. Munkacsoportunk tagjai közöltek adatokat kezelések késői mellékhatásai között a cardiovasculáris szövödményekről, pajzsmirigy-, mellékpajzsmirigy eltérésekről, vese és ureter károsodásról, carotis stenosisról, szekunder módon kialakuló daganatokról, az irradiáció késői cardiotoxikus mellékhatásairól, parodontológiai következményeiről valamint a betegek életminőségéről (quality of life). Munkánk során a HL-s betegek patobiológiáját, Tanszékünkön való kezelésük során szerzett tapasztalatokat és az utóbbi évtizedekben (1983-2011) használatos kezelések pulmonális mellékhatásait mértük fel.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Diagnózis

A HL diagnózisa szövettan alapján történik, melyhez az érintett nyirokcsomó sebészeti úton való biopsziájára van szükség, core-biopszia szóba jöhet, vékonytű aspirációval való mintavétel azonban nem elfogadható, mivel – ellentétben a szolid daganatokkal, ahol a tumortömeg meghatározó részét a daganatos sejtek teszik ki – itt a

daganatos sejtek, csak igen kis részét képviselik a tumortömegnek (1-5%), a maradékot gyulladásszerű-fibrotikus szövettömeg teszi ki.

A 2016-os World Health Organization (WHO) osztályozása nem sok változást hozott az eddigi szövettani klasszifikációhoz képest: azt továbbra is noduláris lymphocytá predománs (NLP HL) és klasszikus HL-re (cHL) osztja, ez utóbbin belül pedig lymphocytá gazdag (cLR), noduláris sclerosis (cNS), kevert sejt (cMC), lymphocytá depléciós (cLD) forma, valamint a nem osztályozható estek (ND) különíthetők el.

2.2 Patogenezis

A Hodgkin/ Reed-Sternberg (HRS) sejtek B-sejt eredete ma már nyilvánvaló, a HL egyértelmű oka azonban továbbra sem tisztázott. Kialakulásában genetikai, immunológiai és környezeti tényezők együttes kölcsönhatása feltételezhető. A HRS sejtek monoklonális, centrum germinatívum eredetű pre-apoptotikus B-sejtek, amelyek átrendeződött, szomatikusan hipermutált immunoglobulin nehéz láncokat tartalmaznak (IgVH), és elveszítették normál B-sejt fenotípusukat, viszont más lymphohemopoetikus sejtekre jellemző membránmarkerek és azok transzkripcióját szabályozó fehérjék kóros repertoárját jelenítik meg.

Számos jelátviteli útvonal jelentőségét írták már le, amelyek apoptózist gátolnak vagy módosítják azt, végső soron a lymphoma progresszióját okozva. Ezek közül a legfontosabb az NF- κ B konstitutív túlregulálása, a JAK-STAT útvonal, mely a citokin szignalizáció fontos mediátora, valamint az aktív foszfatidil 3-kináz (PI3K) – Akt útvonal, mely apoptózist gátol és sejt ciklust aktivál.

Az Epstein-Barr vírus (EBV) patogén szerepe széles körben ismert. A mononucleosis infectiosán átesett betegekben háromszoros valószínűséggel alakul ki EBV+ HL az átlagpopulációhoz képest. Az EBV+ HRS sejtek által expresszált latens membrán protein-1 és -2 (LMP1 és LMP2) közül az LMP1 CD40 receptort utánoz és így NF- κ B aktivációhoz vezet, illetve serkentheti a HL-t infiltráló lymphocytákat, míg az LMP2 B-sejt receptort helyettesítő funkciója által a B-sejt szignalizáció biztosított.

FISH-technikával a cHL minden típusában kimutathatók klonális numerikus aberrációk. Újabban cHL-ben a 9p24.1 kromoszóma amplifikáció – egy visszatérő genetikai eltérés főleg cNS altípusban – mely a programozott sejthalál-1 ligandok (PD-1L) fokozott expressziójához vezet a HRS sejteken. Az EBV fertőzés is tovább növeli a PD-1 ligandok expresszióját, így az EBV+ HL-es betegeknél is fokozott expressziót észlelhetünk. A PD fehérje a T-sejt mediálta immunválasz gátlásában vesz részt, így a PD-ligand 1 és 2 kötődése a T-sejteken lévő PD-1-hez, a cytotoxikus T-sejtek apoptózisa, az immunszuppresszív Treg sejtek számának növekedése az immunválasz gátlását okozza, mely a HRS sejtekben immunescape-hez, túléléséhez vezet. A mikrokörnyezeti sejtek HL-es szövetbe való vándorlása nemcsak a HRS sejtek proliferációját segítik, hanem olyan mikrokörnyezetet teremtenek meg, amelyben a HRS sejtekre adott effektív immunválasz nem jöhet létre.

2.3 Kezelés

A HL a hematológia sikertörténetei közé tartozik, a kezdetben halálos betegségben szenvedők mostanra több mint 80%-a tartósan túlél. Az első vonalbeli kezelés jellemzően bleomycin tartalmú polikemoterápia. Magyarországon inkább ABVD-t használunk stádiumtól és prognózistól függő ciklus számban, melyet érintett mezős irradiáció (IFRT) egészíthet ki. Korai kedvező stádiumban 2-4x ABVD + 20-30 Gy IFRT a standard. Korai kedvezőtlen stádiumban 4-6x ABVD + 30 Gy IFRT adható. Előrehaladott stádiumban 6-8x ABVD ± IFRT, az irradiáció a kezdeti bulky tumor jelenlététől, illetve a restaging ¹⁸FDG-PET/CT alapján jelenlévő reziduális aktivitástól függ.

Az első vonalbeli kezelésre a betegek 70%-a kerül komplett remisszióba. Körülbelül az esetek 10-15%-a azonban primeren kemorefrakter, 15-20%-a pedig relabál, legvalószínűbben a kezelést követő 1-2 évben. Még a relabáló/ refrakter (R/R) betegek fele is sikeresen kezelhető közép dózisú kezeléssel majd autológ őssejttranszplantációval. Azon betegek kezelése azonban, akik a transzplantáció után esnek vissza komoly nehézséget jelent, medián túlélésük 2,5 év. Számukra ma már a

monometil auristatin E-vel (MMAE) konjugált anti-CD30 antitest brentuximab vedotin, PD-1 gátló szerek használata, valamint a haploidentikus allogén transzplantáció jelenthet túlélési esélyt.

2.4 Brentuximab vedotin

A brentuximab vedotin az első antitest konjugátum 30 év óta, amelyet az Amerikai és az Európai Gyógyszer Ügynökség elfogadott R/R HL kezelésére (FDA: 2011, EMA: 2012) az alábbi indikációkban: autológ őssejttranszplantáció után, illetve transzplantációra alkalmatlan betegek esetén két sikertelen előző vonal kezelés után. Újabban engedélyezték használatát autológ őssejttranszplantáció után olyan betegeknél, akiknél nagy a relapszus rizikója.

A vegyület maga tubulin polimeráz inhibitor; kiméra IgG1 típusú anti-CD30 antitest mely átlagosan négy MMAE-vel kovalensen kötött. A gyógyszer a CD30 pozitív sejtek felszínéhez kötődik, internalizálódik, majd az MMAE proteolitikus hasítása után a lizoszómákba kerül. Itt az MMAE tubulinhoz kötődik és a CD30 expresszáló sejt apoptózisát idézi elő a sejtciklus G2 fázisának M fázisba jutásának akadályozása révén. A lehasított MMAE a sejtmembránon is keresztül tud jutni az extracelluláris térbe, amely által a környezeti CD30 negatív sejtekre is kifejtheti hatását.

A fázis I. dóziskereső vizsgálat során, amelyben három hetenként adták a kezelést 36%-os teljes válasz arányt (ORR) értek el, ez alapján 1,8 mg/ttkg-os dózist kiválasztva a fázis II. vizsgálat 75%-os ORR-t hozott 102 súlyosan előkezelt HL-s beteg vizsgálata során. Ezen eredmények alapján engedélyezték használatát. További fontos eredmény volt az AETHERA tanulmány, amelyben nagy rizikójú betegek (primeren kemorefrakter vagy olyan beteg, akinél a remisszió időtartama kevesebb, mint 12 hónap volt, ill. extranodális érintettség volt észlelhető a transzplantációt megelőző mentő kezelés megkezdése előtt) kaptak fenntartó kezelésként az autológ őssejttranszplantáció után három hetente 1,8 mg/ ttkg brentuximab vedotin vagy placebo. A brentuximabbal kezelték szignifikánsan kedvezőbb 2 éves PFS-t értek el a placebóval kezeltéknek (63% vs. 51%).

Elsővonalbeli ABVD-vel kombinációja során derült fény elfogadhatatlanul jelentős pulmonális toxicitásra (44%), mely AVD-vel való kombinációval nem volt észlelhető. Három éves követése során a failure free survival 96%-nak adódott a vizsgált előrehaladott stádiumú (II/A bulky+ II/B-IV. stádium) betegeknek. Ezen biztató eredmények alapján jelenleg is világszerte folyik a fázis III. ECHELON-1 tanulmány értékelése, amelyben előrehaladott stádiumú, kezeletlen HL beteget túlélési adatai hasonlítják össze brentuximab+AVD vagy standard ABVD mellett. (ClinicalTrials.gov #NCT01712490)

Számos egyéb terápiás helyzetben ill. kombinációban vizsgálják a brentuximab vedotin szerepét, ezek, ill. pontos szerepének értékelés folyamatban van: kezeletlen korai kedvezőtlen stádiumú betegek, idős betegek, bendamustin, ICE, rituximab, gemcitabin, dacarbazin.

2.5 Pulmonális szövődmények

A jelenleg és a közelmúltban első vonalban használt bleomycin tartalmú polikemoterápiák és a mellkast érintő IFRT potenciálisan tüdőkárosító hatású lehet. A bleomycint nagyobb részt vesén keresztül választódik ki, de specifikus deaktiváló enzimjének, a bleomycin hidroláznak (BLMH) köszönhetően szintén eliminálódhat. Kemoterápiás hatékonysága ellenére, kiterjedt használatát korlátozza potenciálisan életet veszélyeztethető tüdőkárosító hatása. Toxikus hatása a szabadgyökkeltő képességének, míg a tüdőspecifikus tulajdonsága a BLMH tüdőben való hiányának tulajdonítható. A bleomycin indukálta tüdőkárosodás a hyperszenzitív pneumonitistól az interstitialis pneumoniáig és progresszív tüdőfibrozisig terjed.

Az irodalomban közölt adatok szerint hosszútávú pulmonális toxicitás a bleomycinnel kezelt betegek 20-46%-ban figyelhető meg, míg a mortalitási ráta 1-3%. A bleomycin által okozott interstitialis fibrosis radiológiai jellemzője a kétoldali reticularis rajzolatfokozódás vagy a finom noduláris infiltrátumok. A bleomycin indukálta tüdőkárosodás során szabadgyökképződés, majd dezoxiribonukleinsav (DNS) károsodás, pneumocytá és endothel sejt károsodás, kóros citokin kaskád

képződés, gyulladás, fibroblast aktiváció, fibrózus kicsapódás, fibrin képződés és végül intersticiális tüdőfibrózis figyelhető meg. A pulmonális toxicitásra hajlamosító faktorok között szerepel a kor, a kumulatív dózis, a dohányzás, a beszűkült vesefunkció és az alkalmazás módja (intravénás vagy intramuscularis). A granulocita kolóniastimuláló faktorok és a mellkast érintő irradiáció additív hatása vitatott. Akut szövődmény esetén a bleomycin elhagyását és iv. szteroid kezelést javasolnak. Egy esetben az imatinib kedvező hatásáról is beszámoltak.

A mellkast is érintő radioterápia pulmonális toxicitása ismert, azelőtt talán a leggyakoribb oka volt a tüdőkárosodásnak. Irradiációs pneumonitis jellemzően az irradiáció után 1-3 hónappal jelentkezhet. Kialakulásának valószínűsége függ, a besugárzott tüdőterület nagyságától, az irradiáció típusától és az egyszerre leadott napi – és összdózistól. Definitív fibrózis az irradiáció után 6 hónappal mutatkozhat. Kialakulásának valószínűsége inkább a teljes dózistól és a besugárzott terület nagyságától függ, az egyszerre leadott napi dózis kevésbé számít.

A bleomycint inaktíváló enzim, a BLMH lehetséges tényező lehet, amely befolyásolhatja a bleomycint kapó betegek hosszútávú tüdőfunkcióját. Az A1450G SNP felelős lehet a bleomycint bontó BLMH enzimatis aktivitásáért, és így végső soron a pulmonális toxicitásért. Úgy tűnik, hogy az A1450G SNP felelős a 443-as aminosav reziduumon az isoleucin valinre cserélésért. Bár az A1450G SNP BLMH-on kifejtett pontos hatása nem ismert, mégis úgy tűnik, hogy befolyásolhatja a bleomycin- okozta DNS károsodást. A BLMH hatása HL-s betegek tüdőfunkcióját tekintve nem ismert az irodalomban.

3. Célkitűzések

1. A jelenleg gondozott HL-s beteganyagunk klinikopatológiai jellemzőinek (kor, nem, szövettan, stádium, általános tünetek) felmérése, a kezelésükhöz használt modalitások (kemoterápiás protokollok, irradiáció típusa és érintett régiója) összegzése, és gondozásuk során tüdőfunkciójuk értékelés kérdőív, mellkas röntgen, spirometria, és tüdőszcintigráfia segítségével.
2. A mellkast is érintő irradiáció szerepének vizsgálata tüdőkárosító hatás kialakítása tekintetében HL-s betegek kezelése után, retrospektív felmérés során.
3. A bleomycin kumulatív dózisének vizsgálata a HL-s betegek tüdőfunkciójával való összefüggésben a betegek kezelése után, retrospektív felmérés során.
4. Az irodalomban közölt hosszútávú tüdőfunkciót potenciálisan befolyásoló faktorok szerepének felmérése HL-s betegek kezelése után, retrospektív felmérés során.
5. A BLMH gén A1450G SNP polimorfizmus szerepének vizsgálata korábban bleomycin tartalmú kemoterápiát kapó HL-s betegek hosszú távú követéses pulmonális funkciós vizsgálatainak felmérésében.

4. Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem (DE), Belgyógyászati Intézet, Hematológia Tanszékén korábban kezelt és gondozott HL-s betegek pulmonális szövödményeinek felmérését 2012. november 1. és 2013. október 30. között végeztük. A betegeket tájékoztattuk a felmérésekhez szükséges vizsgálatokról és mindehhez a Debreceni Egyetem, Helyi Kutatás-Értékelési Bizottsága beleegyezését adta. Összegyűjtöttük a betegek nemét, diagnóziskor való életkorát, az Ann Arbor Cotswoldi módosítása szerinti stádiumát, a 2008-as WHO klasszifikáció szerinti szövettani altípusát, „B” tüneteik meglétét vagy hiányát, a kapott kezelési modalitást (radioterápia, kemoterápia, kombinált kemo-radioterápia), a kapott kemoterápia (ABVD, COPP/ABV, CVPP, egyéb) és radioterápia (érintett mezős irradáció a mellkasra vagy egyéb régióra, köpeny mezős, fordított Y, egyéb) típusát és a kezelés óta eltelt időt. A tüdőstatuszt a St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), mellkas röntgenfelvétel, spirometria és dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia segítségével mértük fel.

Az SGRQ tüdőbetegségekre validált kérdőív, három kérdéscsoportot tartalmaz: tünetekkel kapcsolatos kérdések (symptom score), aktivitással, mobilitással kapcsolatos kérdések (activity score), a betegség mindennapi életre gyakorolt hatásával (impact score) kapcsolatos kérdések, melyekből képlet segítségével egy súlyszám számolható (total score). A súlyszámot értéke 0-100 között lehet, a magasabb értékek rosszabb életminőséget jelentenek, értékét 10 fölött tekintjük kórosnak.

A funkcionális eltérések vizsgálatára DE, Tüdőgyógyászati Klinikán spirometriás (EuTest Plus VT-17 spirométer), valamint a DE, Nukleáris Medicina Intézetben dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfias vizsgálatot készítettünk. A spirometriás adatokból gyűjtöttük a főbb statikus (funkcionális reziduális kapacitás (FRC), reziduális volumen (RV), teljes tüdő kapacitás (TLC), forszírozott kilégzési vitálkapacitás (FVC)), dinamikus (erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV1), Tiffeneau-index (FEV1/VC), és további paramétereket (vitálkapacitás (VC), kilégzési csúcsáramlás (PEF)). Finanziális és praktikus okokból végeztünk a gold-standarnak számító DLCO helyett spirometriás vizsgálatot. A spirometriás eredményeket korban-

nemben illesztett egészséges kontrollok százalékában adtuk meg: 80% felett enyhe, 50 – 79% közepes, 30 – 49% súlyos, 30% alatt pedig nagyon súlyos eltéréseket véleményeztünk.

A morfológiai eltérések feltárására mellkas felvételt készítünk. Fibrotikus árnyékok jelenléte esetén pozitívnak tekintettük a vizsgálatot.

A dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia során gyűjtjük a membránlézióra utaló adatokat. Techentium-99m triamine penta-acet sav inhaláltatásával vizsgáltuk a szer kiürülésének idejét. A kapott eredményeket összehasonlítottuk korban és tüdőfelületben illesztett egészséges kontrollokéval és a normálérték alattiakat értékeltük pozitívnak. Minél kisebb volt ez az eredmény, annál súlyosabb membránlézióval számoltunk.

Betegeinktől EDTA-val alvadásgátolt perifériás vérmintákat is gyűjtöttünk, melyeket egyéni azonosítókkal láttunk el, a betegadatok titkosítása végett. Genomi DNS izolálást végeztünk MagnaPure 96 System segítségével (Roche) a gyártó előírása szerint. Magna Pure 96 DNA és Viral NA small volume kit használatával a DNS minták koncentrációját Nanodrop UV fotométerrel ellenőriztük. A BLMH gén A1450G (rs1050565) SNP-jének genotípezését TaqMan genotípező assay (Lifetechnologies) segítségével végeztük el. A mérést a QuantStudio 12K Flex készüléken végeztük a DE, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetben, a Genomi Medicina és Bioinformatikai Szolgáltató laboratóriumban. A vizsgálatok duplikátumban készültek el.

Statisztikai számításokat SPSS 17.0 és 22.0 verziójú szoftverrel végeztünk. Fisher's exact, Spearman rank korrelációs, Mann-Whitney, Chi-négyzet tesztet valamint lineáris regressziós és multivariáns analízist végeztünk. A kapott eredményeket szignifikánsnak tekintettük, ha $p < 0,05$.

5. Eredmények

5.1 Betegjellemzők

Összesen 137 előzőleg kezelt HL-s beteg adatait gyűjtöttük össze és mértük fel tüdőfunkciójukat egy éves időtartam alatt. Hetvenöt férfi (54,74%) és 62 nő (45,26%) adatait gyűjtöttük össze. A férfi/ nő arány 1,21-nek adódott. A diagnóziskor való medián kor 29 év (16-73 év) volt. Hetvenkét (52,56%) betegnek volt korai, míg 64 betegnek (47,72%) előrehaladott stádiumú betegsége. Harmincyolc beteg (27,74%) dohányzott. Kilencvenkét beteg (67,15%) részesült kombinált kemo-radioterápiában, 42 beteg (30,66%) csak kemoterápiát kapott, 3 beteg (2,19%) pedig csak irradiációban részesült. Azon betegek között, akik csak egy vonal kemoterápiát kaptak, a betegek több, mint fele részesült ABVD kezelésben (56,2%), a maradék COPP/ABV (13,87%), CVPP (5,84%) és egyéb (4,92%) kemoterápiában részesült. A relabáló betegeket (18,98%) az Intézeti irányelveknek megfelelően kezeltük, autológ hemopoetikus őssejttranszplantációban 6 beteg (4,37%) részesült. Hatvanöt beteg részesült érintett mezős irradiációban (IFRT), akik közül 46 esetben a mediastinális régió, 19 esetben pedig nem a mediastinális régió került besugarazásra. Köpeny mezős irradiációs kezelésben 20 beteg részesült, egyéb irradiációs technikák, mint fordított Y és lokoregionális irradiációban 10 beteg részesült. A vizsgálat idején a medián diagnózis óta eltelt idő: 11 év (megoszlás: 2-30 év).

5.2 Tüdőfunkciós eredmények

Kóros tüdőfunkciót a következő megoszlásban észleltünk vizsgálómódszer szerint: 49 betegnek (35,77%) volt 10 feletti SGRQ pont értéke, 88-nak (64,23%) pedig alatta. Hetvenöt betegnek (54,74%) volt negatív, 36 betegnek (26,28%) enyhe, 19 betegnek (13,87%) közepes, 3 betegnek (2,19%) súlyos és 4 betegnek (2,92%) nagyon súlyos spirometriás eredménye. Tizenhat betegnek (11,68%) restriktív, 61 betegnek (44,52%) pedig obstruktív eltérése volt. Tizennégy betegnek (10,22%) volt centrális, 47 betegnek (34,30%) pedig perifériás obstrukciója. Néhány betegnek egyaránt volt obstruktív és restriktív eltérése is. Száznolc betegnek (78,84%) nem volt mellkas

röntgenen eltérése, míg 29 esetben (21,68%) fibrotikus árnyékok mutatkoztak. Tüdőszcintigráfia 48 beteg (35,04%) esetén mutatott mebránléziót, míg 89 beteg (64,96%) esetén nem találtunk eltérést.

5.3 Kemoterápiás ciklusok és mellkasi irradiáció tüdőfunkcióra gyakorolt hatásának vizsgálata

Betegeinket a továbbiakban két csoportra osztottuk: az 1. csoport (mellkasi irradiációban részesülő betegek) azokat a betegeket foglalta magába (n=69 beteg), akik kombinált kezelést kapta vagy csak irradiációt, ebben az esetben az irradiáció – kemoterápiával vagy anélkül – minden esetben a mellkast érintett (érintett mezős és köpeny mezős irradiáció). A 2. csoport (mellkasi irradiációban nem részesülő betegek) azokat a betegeket (n= 68 beteg) foglalta magába, akik kombinált kezelést kaptak oly módon, hogy az irradiáció a mellkast nem érintette, vagy csak kemoterápiát kaptak. Ebben az összehasonlításban bármilyen kemoterápiás protokoll megengedett volt. A mellkasi irradiációnak nem találtuk szignifikánsan additív károsító hatását egy vizsgálómódszerrel sem (SGRQ: p=0,73, spirometria: p=0,39, mellkas röntgen: p=0,69, szcintigráfia: p=0,34).

Az 1. csoportot szűkítettük azok körére, akik csak ABVD-t kaptak és mellkasi irradiációt (n=37 beteg). Ebben az esetben szignifikáns összefüggést találtunk az SGRQ total score és az ABVD ciklusok, így a bleomycin kumulatív dózisával (p=0,01). Több kemoterápiás ciklushoz, magasabb SGRQ score társult.

A 2. csoportot szintén szűkítettük azok körére, akik csak ABVD-t kaptak, mellkasi irradiáció nélkül (n=40 beteg). Ebben az esetben szoros összefüggést találtunk a szcintigráfia eredmények és a megkapott ABVD ciklusok, így a kumulatív bleomycin dózis között (bal oldal p=0,099, jobb oldal: p=0,051). Több kemoterápiás ciklus rosszabb eredménnyel járt a szcintigráfia során.

Multivariáns analízist végeztünk a csak ABVD kemoterápiát kapó betegeink (n=77) között a késői tüdőkárosodást potenciálisan meghatározó rizikófaktorok között. A dohányzás az SGRQ, a spirometriás és szcintigráfias eredmények rizikófaktorának

bizonyult. A beteg életkora a spirometriás eredményekre volt hatással. A bleomycin dózisa szintén szignifikáns módon befolyásolta az SGRQ és szcintigráfias eredményeket. Nem találtunk viszont összefüggést a mellkasi irradiáció és bármelyik vizsgálómódszer között. Minden vizsgált betegnek intakt vesefunkciója volt a kezelés megkezdése előtt, így ez nem befolyásolhatta a tüdőkárosodást.

5.4 Bleomycin hydroláz génpolimorfizmus vizsgálata Hodgkin lymphomás betegekben

Vizsgálataink kiegészítéseként, az előzőekben felmért betegek közül 131 betegről gyűjtöttünk perifériás vérmintákat. Közülük 102-en kaptak bleomycin tartalmú kezelést (ABVD, BEACOPP, COPP/ABV, relabáló/ refrakter betegek). A maradék 29 beteg kezelése nem tartalmazott bleomycint (csak irradiáció, COPP, CVPP), őket tekintettük kontroll csoportnak. A 102 bleomycin tartalmú kezelést kapottak közül 68-an kaptak csak ABVD-t. A medián bleomycin dózis és a kezelés befejezése óta eltelt idő szignifikánsan különbözött a kezelési csoportok és a kontroll csoport között. Más, a tüdőfunkciót potenciálisan befolyásoló tényezők (dohányzás, kor, bleomycin dózis, mellkasi irradiáció, vesefunkció, kolóniastimuláló faktorok alkalmazása) egyenletesen oszlottak el a vizsgált alcsoportok között, köztük nem volt szignifikáns különbség.

5.5 Bleomycin hydroláz génpolimorfizmus eloszlása

A betegektől gyűjtött vérmintákból meghatároztuk a BLMH gén A1450G SNP genotípusát. Vad homozygóta A/A genotípust 72 beteg (55,0%) esetén találtunk, heterozygóta A/G genotípusa 44 betegnek (33,6%), míg homozygóta mutált G/G genotípusa 15 betegnek (11,5%) volt. Az „A” (vad típusú) allél frekvenciája 71,8%, míg a „G” (mutált) allél frekvenciája 28,2%-nak adódott a vizsgálat populációjában. Eredményeink összevethetőek voltak a BLMH A1450G SNP-nek az NCBI SNP adatbázisában található adatokéval. Az allél-frekvenciák Hardy-Weinberg egyensúlyban voltak. Mivel a G/G genotípus önmagában túl kicsi lett volna releváns statisztikai számítások végzéséhez, ezért betegeinket két, közel azonos betegszámból álló csoportra osztottuk: egy a mutáns allélt tartalmazó csoportra: A/G+G/G (45,1%)

és a homozygóta vad típusra: A/A (55,0%). Ily módon összehasonlíthattuk a vad „A” és a mutált „G” allél hatását.

Azok a tényezők, amelyek potenciálisan befolyásolhatták a tüdőfunkciót, egyenletesen oszlottak el a vizsgált kezelési csoportokon belül is a mutált allélt tartalmazó (A/G+G/G) és a vad homozygóta csoportok között (A/A).

5.6 Bleomycin hydroláz génpolimorfizmus tüdőfunkcióra gyakorolt hatásának vizsgálata

Az összes bleomycin tartalmú kezelést kapott beteg (n=102) közül kedvezőbb eredményt kaptak minden vizsgálati módszer alapján a vad A/A genotípussal rendelkező betegek. Ez a különbség az FVC tekintetében szignifikánsnak is bizonyult (p=0,006).

Betegeink körét a csak ABVD kezelésben részesülőkre (n=68) szűkítve, szignifikánsan kedvezőbb eredményt kaptunk a vad A/A genotípussal rendelkező betegek között minden vizsgálati módszer alapján a mutált allélt tartalmazó csoporttal szemben. Az SGRQ score szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult (11,90 pont vs. 4,20 pont, p=0,035). A jobb oldali tüdőscintigráfia eredmények szintén kedvezőbben voltak az A/A genotípusú csoportban (74,81 vs. 57,56, p=0,045). A spirometriás eredmények közül az FVC (p=0,020) és a FEV1 (p=0,028) eredmények voltak szignifikánsan jobbak az A/A genotípusú csoportban. Línearis regressziós analízis megerősítette az eredményeinket.

Kontroll csoportként azon betegek tüdőfunkciós eredményeit vizsgáltuk, akiknek a kezelése nem tartalmazott bleomycint (n=29) (olyan kemoterápiás protokoll, amely nem tartalmaz bleomycint vagy irradiációt). Ebben a csoportban nem találtunk különbséget a vad A/A genotípus és a mutáns allélt is tartalmazó A/G+G/G csoport között.

6. Megbeszélés

A HL jelenleg használatos elsővonalbeli kezelése a bleomycin tartalmú ABVD ill. a mediastinumot is lehetségesen magába foglaló érintett mezős irradiáció tüdőkárosító mellékhatásokat okozhat, mint a bleomycin indukálta tüdőkárosodás vagy irradiáció okozta pneumonitis.

Vizsgálatunkban a hosszú távú tüdőkárosodást 21 és 45% köztinek találtuk vizsgálómódszertől függően és összefüggést találtunk a dohányzással, a betegek életkorával, és a kumulatív bleomycin dózissal.

A bleomycin javasolt dózisa 10 mg/m^2 intravénásan vagy intramuscularisan. A bleomycin féléletideje intravénás és intramuscularis alkalmazás esetén is nagyságrendileg egyezik. A csúcskoncentrációt azonban intramuscularis alkalmazás esetén csak az intravénás tizedének találták. A felmérésben részt vett betegeink mindegyike intramuscularisan kapott bleomycint és dózisa 15 mg -ban volt maximalizálva, ezzel magyarázzuk, hogy betegeink közül mindössze egy esetben talákoztunk akut pneumonitisszel, amelyet bleomycin toxicitásnak tartottunk. Centrumunk túlélési adatai a nemzetközi irodalomnak megfelelnek. Azt a jelenséget, hogy az ABVD-t kapott betegek között egyértelműbb összefüggést találtunk, azzal magyaráztuk, hogy ezek a betegek később lettek kezelve (1999-től napjainkig), így kevesebb zavaró tényező játszhatott közre a felmérés során.

Brentuximab vedotin elsővonalbeli ABVD-vel való kombinációban történő vizsgálata során igazolódott bleomycinnel való additív tüdőkárosító hatásra, így azt csak AVD (doxorubicin, vincristin, dacarbazin) kemoterápiával kombinációban javasolták. A Német Hodgkin Lymphoma Munkacsoport (GHSG) vizsgálja a brentuximab vedotin alkalmazásának lehetőségét az eszkálat BEACOPP protokoll (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazin, és prednison) átalakításával két tanulmányozott változat formájában: BrECAPP (brentuximab vedotin, etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin, procarbazin, prednison) és BrECADD (brentuximab vedotin, etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin, dacarbazin, dexamethason). A brentuximab vedotin alkalmazási

előírataiban szintén szerepel önálló alkalmazás esetén is lehetséges tüdőtoxicitás, mint pneumonitis, intersticiális tüdőbetegség, és akut respirációs distressz szindróma (ARDS). Bár ezekben az esetekben egyértelmű ok-okozati összefüggést nem találtak, a pulmonális toxicitás kockázatát nem lehetett kizárni.

A kombinált kezelések miatt napjainkban már csak az I/A stádiumú NLP HL betegeket kapnak önmagában irradiációt és az irradiált terület is jóval kisebb (IFRT vagy INRT). Irodalmi adatok szerint a mellkast érintő irradiáció nem járul hozzá jelentősen a bleomycin tüdőkárosító hatásához, de a reverzibilis károsodás időtartamát megnyújtja. Mindenesetre a mellkasi irradiáció additív tüdőkárosító hatása vitatott. Saját vizsgálataink alapján is azt láttuk, hogy a mellkasi irradiációban is részesültek nem károsodtak jobban a csak bleomycin tartalmú kezelést kapottaknál, így az additív károsító hatást mi sem tudtuk igazolni.

Kívánatos lenne, egy olyan biomarker ismerete, amely megléte esetén – akár tekintetbe véve más pulmonális rizikófaktorokat – előre kiválaszthatóak lennének azok a betegek akik első vonalbeli kezelése során a bleomycint elhagynánk és azt célzott terápiás lehetőségekkel helyettesítenénk.

A bleomycin hidroláz gén A1450G SNP-jének polimorfizmusának hatását vizsgálták bleomycinnel kezelt tesztikuláris csíra-sejtes tumoros betegek túlélésére vonatkoztatva. A homozygóta mutált genotípusú (G/G) betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt a heterozygóta (A/G) és a homozygóta vad típushoz képes (A/A). A BLMH A1450G SNP hatását egy előző tanulmány során is vizsgálták ugyanezen betegcsoporton az akut pulmonális toxicitás kialakulásának valószínűségének vonatkozásában. Érdekes módon nem találtak összefüggést ezen betegek esetén az akut bleomycin indukálta pneumonitis kialakulása, a kezelés közben végzett tüdőfunkciós tesztek és a génpolymorfizmus mutált vagy vad volta között.

Jelen vizsgálatunkban a BLMH gén A1450G SNP polimorfizmusa szignifikáns különbségeket mutatott korábban ABVD-vel kezelt HL-s betegek hosszú távú pulmonális funkciós vizsgálatainak felmérésében. Úgy gondoljuk, hogy az ABVD-vel kezelt betegek körében tapasztalt különbségek kizárólag a vizsgált genotípus

különbségekből adódhatnak, és nem egyéb tényezőkből, amik a tüdőfunkciót potenciálisan befolyásolhatták, tekintve, hogy ezek a tényezők egyenlő módon voltak képviselve a kezelési csoportok és a kontroll csoport között.

A holland szerzők a tüdő mellékhatásokkal való összefüggés hiányát az alig sérült vesefunkcióval magyarázták. Tekintettel arra, hogy a bleomycin fél-életideje relatíve rövid, így a bleomycin hidroláz A1450G SNP-jének mutált genotípusának köszönhetően megváltozott hatását a vesén keresztül való rapid elimináció ellensúlyozhatta. Az a jelenség, miszerint ebben a holland tanulmányban részt vett heretumoros betegekben a homozygota mutált (G/G) genotípus a rosszabb túléléssel volt összefüggésbe hozható, azzal magyarázható, hogy ebben a genotípusú csoportban több refrakter beteg volt, mint a többi alcsoportban. Ez arra utal, hogy ebben az esetben a BLMH SNP nem független tényező volt a túlélés szempontjából. A szerzők leírják, hogy a G/G genotípusú csoportban más tényezők is szerepet játszhattak, amelyek tumorrezisztenciát okozhattak. A másik jelenség, miszerint a holland tanulmányban nem találtak összefüggést az akut pulmonális toxicitással kialakulásával, pedig azzal magyarázható, hogy a holland szerzők az akut pulmonális toxicitás kialakulásának esélyét vizsgálták, saját vizsgálatunkban pedig hosszú távú kvantitatívan jellemzett tüdőtoxicitást vizsgáltunk. A holland tesztikuláris tumoros betegekkel összehasonlítva a mi betegeink alacsonyabb kumulatív dózisu bleomycint kaptak, az alkalmazás intramuscularisan történt és nagyrészt szintén intakt kezelést megelőző vesefunkciókkal számolhattunk. Mindezek több olyan tényezőt jelentenek, amelyek különböznek a holland betegektől. Korábban már részleteztük a bleomycin alkalmazásának im. és iv. alkalmazása közti farmakokinetikai különbséget és leírtuk a Tanszékünkön alkalmazott 15 mg maximális dózist. Ebben az esetben tehát egy 120 mg/m² medián dózist alapul véve, ezek a betegek maximálisan 180 mg bleomycint kaphattak, ami jóval kevesebb a tesztikuláris tumoros betegekéhez képest (300-400mg). Betegeink körében a BLMH SNP-nek nagyobb szerep juthatott a gyógyszer lebontásában. Összességében a BLMH gén A1450G SNP-je hosszú távon tűnik szignifikáns szerephez jutni a bleomycin

eliminációja révén. Természetesen a betegségek különböző természete ugyancsak hozzájárulhatott az észlelt különbségekhez.

Az általunk használt kontroll csoportot limitáló tényező az, hogy a kontroll csoport nem illeszthető a kezelés óta eltelt idő tekintetében a vizsgált ABVD-vel kezelt betegcsoporthoz. Olyan betegcsoportot kerestünk, akik kezelése nem tartalmazott bleomycint, hogy bemutathassuk, hogy ezekben az esetekben a BLMH polimorfizmusnak nincs szerepe a tüdőfunkcióra. Ilyen kezelési protokollok pedig csak az általunk bemutatott 15-44 éves követési időszakban fordultak elő. Más historikus, hematológiai betegség miatt kezelt kontroll csoportot, akik korban és általános állapotban illeszthetőek lettek volna a vizsgált HL-s betegekhez, nem találtunk. Terveink között szerepel a napjainkban klinikai tanulmányban elérhető brentuximab vedotin-AVD és párhuzamosan kezelt ABVD-s betegek BLMH polimorfizmus adatainak összehasonlítása. Ezen eredmények értékelése folyamatban van.

Munkánk összegzéseképpen megállapítható, hogy a HL-s betegek jelenleg használatos kezelése során, a mellkasi irradiáció nem rontja jelentősen a pulmonális mellékhatásokat. Ilyen szempontból, tehát – amennyiben egyéb pulmonális rizikó nem észlelhető – nem indokolt az irradiáció elkerülése. A kumulatív bleomycin dózis növekedése azonban több mellékhatást okozhat. Eredményeinkkel megerősítjük azt a jelenlegi tendenciát, mely szerint a kedvező túlélés fenntartása mellett a kemoterápiás ciklusok lehetőség szerinti csökkentésére van szükség, a késői toxicitások megjelenése miatt. Mivel a vizsgált BLMH génpolimorfizmus szignifikáns különbséget mutatott a betegek tüdőfunkciós eredményeiben hosszú távú követés során, további vizsgálatot tervezünk eredményeink megerősítésére.

7. Új megállapítások

1. A HL kezelésében jelenleg használatos érintett-mezős (IFRT) irradiációs technikák használatával a mellkast érintő irradiáció additív tüdőkárosító hatása nem igazolható a betegek kezelése után, retrospektív felmérés alapján. Az irradiáció csökkentése vagy elhagyása pulmonális toxicitás szempontjából – eredményeink alapján – irreleváns.
2. A kemoterápiás ciklusok, így a bleomycin kumulatív dózisének növelésével a betegek tüdőfunkciója romlott HL-s betegek kezelése után retrospektív felmérés alapján. Mindezek alapján javasolható bleomycin tartalmú kemoterápiák ciklusszámának csökkentésére való törekvés a kuratív eredményesség fenntartása mellett. Multivariáns analízis során, az előzőeken kívül, a potenciálisan tüdőfunkciót befolyásoló tényezők közül a dohányzás és a kor szerepét igazoltuk HL-s betegek kezelése után retrospektív felmérés során.
3. A BLMH gén A1450G SNP polimorfizmusa szignifikáns különbségeket mutatott korábban ABVD-vel kezelt HL-s betegek hosszú távú pulmonális funkciós vizsgálatainak felmérésében. Eredményeink alapján felvethető a BLMH A1450G SNP polimorfizmus szerepének további vizsgálata HL-s betegek pulmonális mellékhatásai tekintetében.
4. Eredményeink klinikai gyakorlati jelentősége az lehetne, hogy a BLMH gén A1450G SNP polimorfizmusa alapján ki lehetne választani – akár első vonalban – azokat a többszörös pulmonális rizikófaktorokkal rendelkező betegeket, akiknek kezeléséből a bleomycint kihagynánk és célzott terápiás lehetőségekkel helyettesítenénk.

8. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani Illés Árpád Professzor Úrnak, aki orvostanhallgató korom óta foglalkozott velem. Köszönöm, hogy munkacsoportjának tagja lehetek, hogy elvárásokat támaszt felém, hogy támogat nemcsak a tudományos munka végzésében és a mindennapi orvosi munkában, hanem sokszor az életben is.

Köszönöm Miltényi Zsófia Tanárnőnek, hogy orvosként való első lépéseimet vezette, hogy kérdéseimmel bátran fordulhattam hozzá, hálás vagyok beszélgetéseinkért.

Köszönöm közleményeim Társszerzőinek, Kollegáimnak, a Hematológiai Tanszék minden Munkatársának segítségüket, különösen Sági Anikónak kitartó segítségét a betegek vizsgálatokra való előjegyzésében és a mintagyűjtésben.

Köszönöm Barátaimnak, közülük is Uray Ivánnak és Albert Rékának, akikkel a dolgozat megírásának alapjául szolgáló közlemények alapötleteit átbeszélhettem.

Köszönöm Családomnak, Szüleimnek, Feleségemnek és Gyermekemnek hogy munkám során elviselnek, szeretnek és támogatnak.



Nyilvántartási szám: DEENK/59/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Jóna Ádám

Neptun kód: F95PRW

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Jóna, Á.**, Miltényi, Z., Póliska, S., Bálint, B. L., Illés, Á.: Effect of bleomycin hydrolase gene polymorphism on late pulmonary complications of treatment for Hodgkin lymphoma. *PLoS One*. 11 (6), e0157651, 2016.
IF: 3.057 (2015)
2. Illés, Á., **Jóna, Á.**, Miltényi, Z.: Brentuximab vedotin for treating Hodgkin's lymphoma: an analysis of pharmacology and clinical efficacy. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 11 (3), 451-459, 2015.
IF: 2.598
3. **Jóna, Á.**, Miltényi, Z., Ujj, Z., Garai, I., Szilasi, M., Illés, Á.: Late pulmonary complications of treating Hodgkin lymphoma: bleomycin-induced toxicity. *Expert Opin. Drug Saf.* 13 (10), 1291-1297, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2014.946901>
IF: 2.911
4. **Jóna, Á.**, Szodoray, P., Illés, Á.: Immunologic pathomechanism of Hodgkin's lymphoma. *Exp. Hematol.* 41 (12), 995-1004, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2013.09.014>
IF: 2.806





További közlemények

5. Simon, Z., Barna, S., Miltényi, Z., Husi, K., Magyarai, F., **Jóna, Á.**, Garai, I., Nagy, Z., Ujj, G., Szerafin, L., Illés, Á.: Combined prognostic value of absolute lymphocyte/monocyte ratio in peripheral blood and interim PET/CT results in Hodgkin lymphoma.
Int. J. Hematol. 103 (1), 63-69, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/DOI 10.1007/s12185-015-1884-z>
IF: 1.846 (2015)
6. Pinczés, L., Miltényi, Z., **Jóna, Á.**, Magyarai, F., Husi, K., Illés, Á.: How the Epidemiology of Hodgkin Lymphoma changed in Debrecen, Hungary.
Med. Res. Arch. 4 (6), 1-13, 2016.
7. **Jóna, Á.**, Illés, Á., Szemes, K., Miltényi, Z.: Pulmonalis eltérések Hodgkin-lymphomában.
Orvosi Hetilap. 157 (5), 163-173, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30351>
IF: 0.291 (2015)
8. **Jóna, Á.**, Irsai, G., Barna, S., Méhes, G., Illés, Á., Váróczy, L.: Rapidly progressing refractory Hodgkin lymphoma: a case report and a possible explanation.
Case Rep. Med. 2016, 1-4, 2016.
9. Miltényi, Z., Barna, S., Garai, I., Simon, Z., **Jóna, Á.**, Magyarai, F., Gergely, M., Nagy, Z., Keresztes, K., Pettendi, P., Illés, Á.: Prognostic value of interim and restaging PET/CT in Hodgkin lymphoma: results of the CHEAP (Chemotherapy Effectiveness Assessment by PET/CT) study - long term observation.
Neoplasma. 62 (4), 627-34, 2015.
DOI: http://dx.doi.org/10.4149/neo_2015_075
IF: 1.961
10. Illés, Á., **Jóna, Á.**, Simon, Z., Udvardy, M., Miltényi, Z.: Új lehetőségek a refrakter és relabált Hodgkin-lymphomás betegek kezelésében.
Orv. Hetil. 156 (45), 1824-33, 2015.
IF: 0.291
11. Illés, Á., **Jóna, Á.**: A mikroörményzet szerepe a Hodgkin lymphoma tumorsejtek túlélésében.
Hematol. Transzfuziol. 47 (1), 28-33, 2014.
12. Ujj, Z., **Jóna, Á.**, Udvardy, M., Tornai, I., Kiss, A., Telek, B., Szász, R., Reményi, G., Ilonczai, P., Illés, Á., Rejtő, L.: Hepatitis B virus reactivation in a patient with follicular lymphoma treated with fludarabine and rituximab containing immuno-chemotherapy.
Research. 1, 796-801, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.13070/rs.en.1.796>



13. Illés, Á., **Jóna, Á.**: Mikor kell hematológiai betegsége gondolni?
Granum. 16 (3), 3-4, 2013.
14. **Jóna, Á.**, Barna, S., Miltényi, Z., Gergely, L., Illés, Á., Váróczy, L.: Plasmacytoma cases with unfamiliar clinical features.
J Hemat Malig. 3 (1), 1-6, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5430/jhm.v3n1p1>
15. Simon, Z., **Jóna, Á.**, Miltényi, Z., Páyer, E., Lieber, A., Szilasi, M., Illés, Á.: Diagnosztikai nehézséget okozó pulmonalis infiltrátum.
Orv. Hetil. 153 (27), 1077-1081, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29404>
16. **Jóna, Á.**, Illés, Á., Younes, A.: Hodgkin Lymphoma: from Molecular Pathogenesis to Targeted Therapy.
In: Hematologic Cancers: From Molecular Pathobiology to Targeted Therapeutics, Cancer Growth and Progression. Ed.: J. Tao, E. Sotomayor, Springer, New York, 181-202, 2012.
17. Miltényi, Z., Simon, Z., Páyer, E., Váróczy, L., Gergely, L., **Jóna, Á.**, Illés, Á.: Changing patterns in the clinical pathological features of hodgkin lymphoma: a report from Debrecen, Hungary.
ISRN Hematology. 2011, 810708, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5402/2011/810708>
18. **Jóna, Á.**, Khaskhely, N., Buglio, D., Shafer, J. A., Derenzini, E., Bollard, C. M., Medeiros, L. J., Illés, Á., Ji, Y., Younes, A.: The histone deacetylase inhibitor entinostat (SNDX-275) induces apoptosis in Hodgkin lymphoma cells and synergizes with Bcl-2 family inhibitors.
Exp. Hematol. 39 (10), 1007-1017, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2011.07.002>
IF: 2.905
19. **Jóna, Á.**, Younes, A.: Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma.
Blood Rev. 24 (6), 233-238, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2010.08.003>
IF: 5.619





20. **Jóna, Á.**, Younes, A.: Treatment of chemoresistant and relapsed Hodgkin's lymphoma: new possibilities.
Hematol. Transzfuziol. 43, 59-65, 2010.
21. Miltényi, Z., Simon, Z., Páyer, E., Váróczy, L., Gergely, L., **Jóna, Á.**, Illés, Á.: Változnak-e a Hodgkin-lymphoma klinikopatológiai jellemzői?
Orv. Hetil. 151 (49), 2011-2018, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28990>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 24.285

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 11,372

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

Debrecen, 2017.03.17.

