

Doktori (PhD) értekezés tézisei

# Klinikopatológiai határesetek Hodgkin lymphomában

Dr. Virga Bálint

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád



DEBRECENI EGYETEM  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2025.

# Klinikopatológiai határesetek Hodgkin lymphomában

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

Írta: Dr. Virga Bálint okleveles szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája (Konzervatív Orvostudományok és Klinikai Vizsgálatok programja) keretében

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

Az értekezés bírálói: Dr. Ujfalusi Anikó, PhD  
Dr. Szerafin László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, MTA doktora  
tagok: Dr. Ujfalusi Anikó, PhD  
Dr. Szerafin László, PhD  
Dr. Szegedi István, PhD  
Dr. Rejtő László, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2026. április 09. 13:00 óra  
Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet A épület tanterme

## 1 Bevezetés

A Hodgkin lymphoma (HL) leggyakrabban nyaki-, supraclavicularis- és mediastinalis, ritkábban a rekeszizom alatti régióban megjelenő fájdalommentes nyirokcsomó megnagyobbodás képében jelentkező, monoklonális B-sejt eredetű malignus lymphoproliferatív megbetegedés. 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. A relabáló/refrakter esetek elemzése a kezelés sikertelenségének okait tárhatja fel, mely a terápiás lehetőségek személyre szabását segítheti.

A Hodgkin lymphomás betegek körében 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. Kérdéses, hogy a nehéz kezelhetőség hátterében az NHL kései felismerése, vagy az onkogenezisének 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.

A másodlagos NLH 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 (refrakter/relabáló) 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 Incidencia, nemzetközi adatok

A cHL betegek körében a második malignus folyamat kialakulásának fokozott kockázata régóta ismert. Amerikai munkacsoport a SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) adatbázis alapján az 1992-2009 között kezelt cHL betegek körében a másodlagos NHL kumulatív incidenciája 2.5% volt (95%-os CI: 2.1-2.89). A GHSG (German Hodgkin Study Group) 1993-2008 közötti időszakban, a szekunder NHL 10-éves kumulatív incidenciája 1.5 (95%-os CI: 1.3-1.7) volt.

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.

#### 2.1.1 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 van jelen.

### 2.1.2 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. 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 kezelések mellett nem jellemző, úgy az immun check-point gátló PD-1 inhibitor kezelések mellett a cHL klonális evolúciója tartós remissziót követően is megfigyelhető vélhetően a gyógyszer immunregulációt befolyásoló hatása miatt.

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. A szekvenciálisan jelentkező NHL-k gyakran vezetnek terápiás kudarchoz és a beteg elvesztéséhez. Kezelhetőségüket a betegek előrehaladottabb kora és a megelőző terápiákból adódó csökkent kezelési tolerancia is kedvezőtlenül befolyásolja.

Patogenezisüket illetően a másodlagosan jelentkező NHL-re tekinthetünk a cHL-től függetlenül kialakuló második malignitásként. A szinkron/szimultán jelentkező NHL és cHL esetek kapcsán azonban joggal merül fel kérdés a patogenezist illetően. Több elmélet is választ adhat. 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 neoplastikus progenitorból kiinduló egymással párhuzamos folyamat, amely során eltérő szomatikus többletmutációkkal kiegészülve alakul ki a kompozit lymphoma cHL és NHL komponense. Illetve a transzfomáció lehetősége sem zárható ki.

### 2.2.1 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. 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. 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. 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 a nélkül (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.

#### 2.2.2 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.

#### 2.2.3 Epidemiológia

A szürke zóna lymphoma pontos incidenciája igen ritka betegség lévén nehezen megbecsülhető. 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. 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.

## 2.2.4 MGZL kezelése

Az MGZL kezelésére nincsenek egyértelmű iránymutatások. A rendelkezésre álló irodalom azt sugallja, hogy a DLBCL első vonalbeli kezelésében használt protokollok hatékonyabbak, mint a cHL-ben alkalmazott arany standard, az ABVD-rendszer (doxorubicin, bleomicin, vinblastin és dacarbazin). A dózis-intenzifikált protokollokkal a hatékonyság tovább fokozható. Ugyanakkor az intenzívebb terápia ellenére a kezelési eredmények elmaradnak a PMBL és a cHL kezeléséhez képest. A r/r betegek esetén a legjobb eredmények a salvage protokollt követően alkalmazott, nagy dózisu terápiával és konzekvens autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációval (AHST) érhetőek el. 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.

### 3. Célkitűzések

1. Célul tűztük ki a cHL és NHL közötti kapcsolat, 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 terápiát, 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. A lymphoid NGS vizsgálatok esetében az Archer FusionPlex lymphoma panelt használták. A FusionPlex Lymphoma panel egy célzott új generációs szekvenálási (NGS) módszer, amely 125, a lymphomás megbetegedésekhez jellegzetesen társuló gén fúzióinak, pontmutációinak és expressziós szintjeinek egyidejű vizsgálatára 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 szekvenciaelemzés az Archer elemző eszközzel (Archer, Boulder, CO) történt. 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.

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. A szürke zóna lymphoma diagnózisa a munka megírásának időpontjában aktuális 2008-as WHO-osztályozásban közzétett jellegzetes morfológia és immunhisztokémiai jellemzők alapján történt.

## **5. Eredmények**

### **5.1 Secunder NHL eredményeink**

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 betegünknel 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 képződéssel végig igazolható volt. A szokatlan klinikai viselkedés, valamint a progresszió miatt végzett rebiopsziás minta igazolta ezen esetekben az NHL diagnózist.

#### **5.1.1 Klonalitás vizsgálatok eredményei**

IGH gén átrendeződését polimeráz láncreakcióval (PCR) egy beteg esetében vizsgáltuk (68 éves női 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. 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 Szürkezóna eredmények

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 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 találkoztunk. 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.

A szürke zóna lymphoma diagnózisa 3 betegünkönél 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 EBER-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 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 kezelése végén végzett PET/CT vizsgálat során is tartott. A beteg dolgozat elkészültekor brentuximab-vedotint fenntartó kezelésben részesül, és teljes remisszióban van.

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 vesztítettünk 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 terápiás sikertelenséget 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

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

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 klonális kapcsolat és a szinkron onkogenezis jobb megértése érdekében, (a legtöbb nemzetközi vizsgálatból ezen csoport kizárásra került). Másrészt hematológiai centrum révén a refrakter, relabáló valamint az AH SCT-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.

Másodlagos NHL-ként leggyakrabban agresszív B-sejtes lymphoma, elsősorban DLBCL fordul elő. Rossz kezelhetőségük hátterében 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, mindhárman nők, életkoruk változatos, csak egy 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 szelektációs hatása együttesen vezethetett a DLBCL kialakulásához. Az idős nő esetében a soliter laesio sebészi eltávolítása tartós betegség mentességet eredményezett. A másik 48 éves női betegünk esetében nem történt

klonalitás vizsgálat, azonban a DLBCL szövettani morfológiája 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. A harmadik relabáló női beteg esetén feltehetően második malignitásként jelentkezett az NHL.

Másik három betegünk esetében a két szövettani típusú lymphoma a retrospektív elemzés alapján szinkron/diszkordáns módon alakult ki, már a cHL felismerésekor is jelen volt. Az egy időben, vagy egymást követően kialakuló eltérő szövettani típusú lymphomák között klonális kapcsolat lehet, de ez nem szükségszerű, egymástól független módon is kialakulhatnak. Egy 20 éves női betegünk esetében a szinkron jelenlévő kettős folyamat lehetőségét azonban egyértelműen alátámasztja az, hogy az elsőként eltávolított reaktív (szövettani revízió során cHL-nek véleményezett) nyirokcsomóban már kimutatható volt az a NOTCH2, CCND3 génvariáns, ami később a HG-BCL-ben is jelen volt.

Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy betegeink körében a cHL-NHL társulásának minden formájával találkoztunk. A cHL NHL-be történő transzformációját mind szinkron, mind szekvenciálisan kialakuló esetekben is leírtuk. A szekvenciálisan kialakuló és a szinkron jelenlévő 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, az életkort azonban nem találtuk a prognózist befolyásoló tényezőnek. A jövőben a liquid biopsziás vizsgálatoknak hála a lymphomák térbeli heterogenitása leküzdhetővé válhat, a keringő tumor eredetű DNS (ctDNA) vizsgálata adhat 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 nagyobb beteganyag, prospektív vizsgálatok történjenek.

6.1 A szürke zóna lymphomával szerzett tapasztalataink:

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 terápia 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 terápia válasz elmélyítésében. A refrakter/relabáló esetekben a transzplantáció, elsősorban az AHST szerepe megkérdőjelezhetetlen, de kérdés, hogy mely esetekben jöhet szóba frontline terápiaként. A PD-1-gátlókat a refrakter/relabáló eseteknél alkalmaztuk, akár BV kezeléssel kiegészítve jó eredmények érhetőek el, de idősebb, sérülékenyebb betegeknél akár a transzplantáció alternatíváját is jelenthetik.

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 kezelésekkel 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. 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 a vizsgálataink 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.

## **9. Közlemények**



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., Magyar, 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., Magyar, F.: Ritka lokalizációjú plasmocytoma autológ hemopoetikus őssejtátültetést 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 tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.07.03.

