

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

A HODGKIN-LYMPHOMA KEZELÉSÉNEK KÉSŐI
SZÖVŐDMÉNYEI

DR. MILTÉNYI ZSÓFIA

2005.



Témavezető: Dr. Illés Árpád egyetemi docens

Programvezető: Dr. Nemes Zoltán egyetemi tanár

DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika

BEVEZETÉS

A Hodgkin-lymphoma (HL) malignus lymphoproliferatív betegség, mely típusos klinikai és morfológiai jellemzőkkel bír. Más malignus lymphomáktól nemcsak klinikai sajátosságaiban, hanem jellegzetes sejttöszetételében is különbözik. A reaktív sejtes háttérben mindössze 1-2 %-ban találhatóak meg a daganatos óriássejtek (Reed-Sternberg-, Hodgkin-sejtek és ezek variánsai). Az utóbbi évtizedek vizsgálatai megállapították, hogy a betegség monoklonális B-lymphocyta eredetű és két, patogenezisében különböző csoportra osztható, a nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphomára (nLPHL) és a klasszikus Hodgkin-lymphomára (kHL). Míg kHL-ban a daganatos sejtek immunglobulin (Ig) szintézisére nem képesek, addig a nLPHL-ban az Ig gének intaktak és funkcionálnak. A HL nemzetközi incidenciája – Ázsiát kivéve, ahol ritka – mindkét nemben viszonylag kis eltéréseket mutat, nőknél 0,9-3,0‰, férfiaknál 1,5-4,5‰, általában 1,4-1,5:1 arányú férfi dominancia van. Hazánkban előfordulása átlagos, évente kb. 160-200 új eset fordul elő. Jól ismert a HL bimodális kormegoszlása, a legtöbb eset a 20-30 és az 50-60 évesek között észlelhető. A betegek és a betegség különböző jellemzőiben jelentős földrajzi és szocio-gazdasági eltérések vannak. A HL oka továbbra sem tisztázott, eltérő tünetei, különböző megjelenési formái és klinikai lefolyása miatt több etiológiai tényező valószínű a genetikai és környezeti tényezők, valamint az immunrendszer kölcsönhatásával.

A HL-es betegek az utóbbi évtizedekben, a stádiumhoz és a prognosztikai tényezőkhez illesztett polikemoterápiával (KT) és/vagy radioterápiával (RT), valamint az utóbbi években a nagy dózisú kezelés hemopoetikus őssejt-szupportációval történő alkalmazásával 75-90 %-ban komplett remisszióba (KR) kerülnek, és többségükben meggyógyulnak. A HL kezelésében három időszakot különíthetünk el: 1960-1985 között a betegség irányú, 1985-1995 között a kezelés orientált, és 1995-től napjainkig a beteg

központú periódust. Míg az első időszakban a fő cél a Hodgkin-lymphomás túlélés növelése volt, addig napjainkra – felismerve a kezelések késői szövődményeit, melyek a túlélést és az életminőséget döntően befolyásolják- a beteg meggyógyítása lett a cél, de a lehető legkevésbé toxikus terápiával. Az általános cél, hogy minél több HL-es beteg gyógyuljon meg és a hosszú távú túlélés ne különbözzön az átlagpopulációtól. Az 1980-as években kezelt HL-es betegek halálozási adatait elemezve egyértelmű, hogy a HL-ből eredő halálozást 15 évvel a kezelést követően a kezelések szövődményeiből eredő halálozások meghaladják, és ezen időszakot követően is fokozatosan emelkednek, és így a halálozási arány hosszú távon még mindig nagyobb, mint az átlagpopulációban, főként a második malignus daganatok és a cardiovascularis szövődmények miatt. A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 1975 óta tart a HL-es betegek kezelése, gondozása. Eddig összesen közel 600 HL-beteg került kezelésre és gondozásba. 1998-ban kapcsolódtam be a klinika HL-es betegeinek vizsgálatába, közöttük vizsgáltuk a kezelések késői szövődményeit, különösen a RT vonatkozásában, és egyetemi doktori értekezésemben ezeket foglaltam össze.

CÉLKITŰZÉSEK

A DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinikáján kezelt és gondozott Hodgkin-lymphomás betegek vizsgálata során a következő célkitűzéseim voltak:

1. Megvizsgálni és bemutatni az életminőséget és túlélést leginkább befolyásoló cardiovascularis szövődményeket, így a korai coronariasclerosist két eset kapcsán, összefüggéseket keresve a kezelések jellemzőivel, valamint egy beteg esetében a ritkasága miatt diagnosztikus és terápiás nehézségeket egyaránt okozó krónikus pericarditist.
2. Betegeink között a különböző kezelési formákkal összefüggésben elemezni a pajzsmirigy eltéréseket, hiszen a HL kezelésének késői szövődményei közül az egyik leggyakoribb a pajzsmirigy károsodása, döntően azoknál, akik nyaki RT-ben részesültek.
3. Az előző vizsgálatból kiindulva felmérni, hogy hasonlóan a pajzsmirigyhez, a nyaki RT jelent-e nagyobb rizikót a mellékpajzsmirigy károsodása szempontjából.
4. Vizsgálni a vese- és ureter károsodását betegeink között. Bár a HL primer megjelenése a genitourinalis rendszerben igen ritka, azonban a korábbi években alkalmazott RT és KT gyakran okozza e szervek károsodását.
5. Vizsgálni a kezelések vascularis szövődményei közül az arteria carotisok károsodását, stenosis kialakulását és ennek kapcsán bemutatni egy fiatal, gyógyult betegünk egyedülálló esetét, akinek kétoldali pharyngocutan fistulája, a. carotis aneurysma és annak rupturája alakult ki a kezelések szövődményeként.
6. A HL-ből gyógyult betegek között előforduló késői szövődmények gyakoriságának felmérése, az alkalmazott terápiával összefüggéseket keresve.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1975-2004 között kezelt és gondozás alatt állt, vagy álló Hodgkin-lymphomás betegek adatait elemeztem. Az adatgyűjtéshez a rendelkezésre álló írásos és számítógépes dokumentációkat (ambulánslapokat, kórlapokat, klinikai és kórbonctani zárójelentéseket) és a Medsolution egészségügyi informatikai programrendszert használtam. Azokat a betegeket, akiknek adatai nem teljes mértékben álltak rendelkezésre, nem kerültek be a vizsgálatokba. 2004. végéig összesen közel 600 HL-es beteg adatai álltak rendelkezésemre. A szövettani altípus meghatározása kezdetben a Rye-osztályozás szerint, az utóbbi időben pedig a REAL/WHO klasszifikáció alapján történt. Az 1970-es években a pontos stádium meghatározáshoz még időnként staging laparotomiát is végeztek, döntően azonban klinikai stádium meghatározás történt — és történik azóta is — az Ann–Arbor-i beosztás, és később annak Cotswolds-i módosítása alapján. A betegek kezelése mindig az éppen érvényben lévő terápiás protokollok szerint történt. Kezelésük során vagy csak radioterápiában (RT), vagy kemoterápiában (KT), illetve kombináltan tervezett radio-, kemoterápiában (CMT) részesültek. A RT átlagosan 40 Gray (Gy) (30-45 Gy) összdózisban mantle, fordított Y, (sub)total nodal vagy lokoregionalis típusú telekobalt irradiáció volt (Gravicert típusú, magyar gyártmányú telekobalt készülékkel), napi 2 Gy dózisban, hetente 5 alkalommal. A berendezés jellemzője volt, hogy csak meghatározott méretű, álló mezőket lehetett alkalmazni, az egy nagymezős kezelésre nem volt alkalmas, így az ún. additív kezelési technikát alkalmazták. A kezelési mezők több részből álltak, a gócdózist a test közepére számolták, naponta csak egy irány használatára volt lehetőség, a nyaki és supraclavicularis régiók kezelése csak előről történt. A mezőillesztés kezdetben kézi, majd 1980-tól számítógépes izodózis-eloszlásméréssel történt. Kezdetben monokemoterápia, majd az elsődleges polikemoterápia 1990-ig leggyakrabban CV(O)PP (cyclophosphamid, vinblastin

(vincristin), procarbazin, prednison), 1990-től COPP/ABV (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison/adriamycin, bleomycin, vinblastin), majd 1999-től ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) volt. Az ismételt kezelésre többségében BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison), DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatin), és CEP (CCNU, etoposid, chlorambucil, prednison) polikemoterápiás kezelést alkalmaztunk. A statisztikai analízisek során a chi-négyzet próbát használtam és a $p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintettem szignifikánsnak.

Cardiovascularis szövődmények

A cardiovascularis szövődmények közül a krónikus pericarditist és a korai coronariasclerosist esetismertetésekén keresztül mutattam be.

Pajzsmirigyfunkció vizsgálata

A pajzsmirigyfunkciót 160, legalább 1 éve komplett remisszióban lévő HL-es betegnél vizsgáltuk. A hormonszintek meghatározása a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetének Izotópdiagnosztikai Laboratóriumában történt. A betegek többségében az utóbbi években évente, rutinszerűen ismételt pajzsmirigyfunkció vizsgálatok történtek, illetve akkor is, amikor klinikailag felmerült a pajzsmirigyfunkció eltérése. A pajzsmirigyfunkció károsodását az időrendben első kóros pajzsmirigyfunkciós hormoneredménytől számítottuk. A szuperszenzitív thyreoideastimuláló hormon (sTSH) meghatározására LIA-mat TSH assay-t alkalmaztak, mely nem kompetitív, immunoluminometrikus szendvics technika módszerén alapszik (Byk-Sangtec). A szabad trijódtironint (fT3) Imx Free T3 assay-vel mérték, melynek alapja mikropartikulált enzim immunoassay (Abbot). A szabad tiroxin (fT4) mérése kompetitív lumineszcens immunoassay-

vel (LIA-mat FT4) történt (Byk-Sangtec). A fenti módszerek alkalmazása esetén a normális tartományok a következők: sTSH: 0,3-3,0 mIU/ml, fT3: 2,6-5,4 pmol/l, fT4: 7,22-23,2 pmol/l. Szubklinikai, kémiai vagy kompenzált a hypothyreosis, ha csak az sTSH értéke emelkedett, és az fT3, fT4 értéke normális. Amennyiben az emelkedett sTSH-érték mellett fT3 és/vagy fT4 értéke is csökkent, esetleg klinikai tünetek is vannak, klinikai hypothyreosistról beszélünk. A betegek jelentős részénél egyéb vizsgálatok is történtek, mint pajzsmirigy UH, scan, nyaki CT, pajzsmirigyellenes antitest meghatározás és pajzsmirigy finomtű-biopszia, de ezek értékelése nem volt célunk ebben a vizsgálatban.

Mellékpajzsmirigyek vizsgálata

Legalább két éve komplett remisszióban lévő elsődlegesen kezelt és gondozott HL-es betegek közül 143-nál történt kalcium-, foszfor- és parathormonszint meghatározás, mely a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetében történt. Közülük a korábban vizsgált, pajzsmirigy ellenes antitesttel rendelkező betegeknél a mellékpajzsmirigy-ellenes antitestek jelenlétét is vizsgáltuk. A normáltartományok a következők voltak: kalcium: 2,1-2,6 mmol/l, foszfor: 0,8-1,45 mmol/l, parathormon: 1,2-6,8 pmol/l. Az intakt parathormon meghatározására ELISA módszert (Elexis 1010) alkalmaztunk. A mellékpajzsmirigy-ellenes antitestek kimutatása klinikánk Immunológiai Laboratóriumában történt, az ImmCO Diagnostics (Buffalo, NY) majom mellékpajzsmirigy metszeteinek (ImmuGlo 2180PARA) felhasználásával, standard indirekt immunfluoreszcens technikával. A szérumokat tízszeres hígításban alkalmaztuk, pozitív kontrollként az euroimmun GmbH (Luebeck, Germany) mellékpajzsmirigy-pozitív kontrollját (CA 1040-0101), negatív kontrollként normál humán szérumot használtunk.

Vese- és ureter eltérések vizsgálata

1970 és 2000 között elsődlegesen kezelt és gondozott 512 HL-es beteg retrospektív vizsgálata során elemeztem a vese, az ureter vagy a húgyhólyag károsodását.

Arteria carotis eltérések vizsgálata

A carotis artériák vizsgálata B-K Hawk 2102 készülékkel történt, 8 MHz-es, lineáris vizsgálófejjel. Először B-módban hosszmetsetben a carotis villa belátható szakasza lett áttekintve, majd keresztmetszeti képben a legnagyobb szűkület mérete és helye lett meghatározva. Ezen a helyen color doppler módban az áramlási sebesség mérése történt. Az egyéb atherogén faktorokat részletes anamnézis felvétellel, fizikális vizsgálattal (hypertonia), illetve a betegek gondozása során rendszeresen elvégzett vérvételek eredményeinek segítségével derítettük fel (diabetes mellitus, hypothyreosis, hyperlipidaemia).

Gyógyult HL-es betegek késői szövődményei

1975 és 1994 között felismert és kezelt HL-es betegek kórtörténetét tekintettük át, közülük gyógyultnak tekinthető, 90 HL-es beteg. Ezen betegek gondozása során rendszeres időközönként elvégzett vizsgálatok [mellkas röntgenfelvétel, légzésfunkció, EKG, ergometria, echocardiographia, szívizomperfúziós SPECT, laborvizsgálatok (vesefunkció, pajzsmirigyfunkció, tumormarkerek), mammographia, emlő ultrahang, hasi és nyaki ultrahang, endoscopos vizsgálatok] eredményei alapján vizsgáltam retrospektív módon a terápia következményeként kialakult késői terápiás szövődményeket.

EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK

A HL kezelésének késői cardiovascularis szövődményei

A HL kezelésének késői szövődményei közül a cardiovascularis szövődmények kiemelkedő jelentőségűek, mivel az életminőségen kívül, az élettartamot is jelentősen befolyásolják. Két fiatal HL-Es nőbetegünk esetét ismertettem, akik kezelésük során mediastinalis irradiációban is részesültek, majd komplett remisszióba kerültek. A betegség kezdete után 12 illetve 19 évvel igazolódott kontroll vizsgálatuk során ischaemias szívbetegség, amely coronarographiával is megerősíthető volt. Egyik betegünkénél a jobb coronaria komplett occlusióját igazoltuk, mely miatt stentimplantáció történt, a másik betegnél súlyos 3 érszűkület (a bal főtörzs, az arteria circumflexa és a jobb coronaria) igazolódott, súlyos főtörzs szűkülettel, így három ágas coronaria bypass műtét történt. A műtét után e betegünket sajnos elvesztettük. A boncolás során a koszorúerek sclerotikusak voltak, az intimán számos, a lument helyenként – főleg a LAD kezdeti szakaszán – 70%, a jobb körbefutó arteria kezdeti szakaszán 90 %-ban szűkítő plaque-t találtak. Az artériák szövettani vizsgálata során a LAD anastomosis utáni szakaszán az adventitia kiszélesedett, fibrotikus volt, ez irradiációs érkárosodásnak megfelel, a jobb coronarián pedig arterioscleroticus intimaplaque-t találtunk. Mindkét esetben az ischaemiás szívbetegség háttérében korai coronariasclerosis kialakulása állt, melynek háttérében a mediastinum irradiációja mellett, a sugárterápia következtében kialakuló hypothyreosis, hyperlipidaemia, esetleg korai menopausa is fokozott kockázatot jelentett. Irodalmi adatok szerint az RT indukálta szívbetegség prevalenciája HL-ás betegek között 6-30 % lehet. Ez a szívbetegségek széles spektrumát jelenti, így pericarditist, pancarditist, pericardialis folyadékot, valvulopathiákat - vitiumokat, ingervezetési zavarokat, cardiomyopathiát, vagy korai coronariasclerosist. A coronaria betegség előfordulását nehéz pontosan megítélni,

irodalmi adatok szerint 5,5 –12 % gyakoriságú lehet. A RT után a coronaria betegség hosszabb idő múlva alakul ki, átlagosan 13-16 év elteltével.

1966-ban született férfitbetegünk 1992 szeptemberében diagnosztizáltuk kevert sejtes szövettani altípusú HK-t, mely ekkor III/A2 klinikai stádiumba volt sorolható. Kezelése során összesen 9 ciklus COPP/ABV típusú KT-ban, és 40 Gy összdózisban mantle és fordított Y típusú telecobalt RT-ban részesült, ezután komplett remisszió (KR) volt véleményezhető. Bal hilusi és medisatinalis relapsus miatt lokális RT-ban részesült, 40 Gy összdózisban, majd disszeminált relapsus miatt CEP típusú harmadik vonalbeli KT-t kapott. 1999. januárjában a panaszmentes betegnél a fizikális vizsgálat, a mellkas felvétel, CT és az echocardiographia alapján is pericardialis folyadékgyülem volt észlelhető, mely tamponáddal fenyegetett, a pericardium fenestratioja megtörtént. A folyadék ismételt visszatermelődése miatt újabb fenestrációra volt szükség, és ekkor a pericardiumból biopsia történt, mely krónikus konstriktív pericarditisre volt jellemző. A pericardialis folyadék ismételt, lassú visszatermelődése miatt partialis pericardiectomiára kényszerültünk. Betegünk azóta jól van, a pericardialis folyadék visszatermelődését nem észleltük, a HL jelenleg is KR-ban van. Az irodalmi adatok szerint is a mediastinalis irradiáció szövődményei közül a leggyakoribb a pericardium megbetegedése. A pericardialis folyadék kialakulásának hátterében fertőzést, autoimmun betegséget nem igazoltunk, anyagcsere betegséget sem észleltünk. Kis mértékű szubklinikai hypothyreosist észleltünk, melynek szubsztitúciós kezelését elkezdtük. Az utószimuláció igazolta, hogy a bal mediastinum relapsusa során, a besugárzási mező félárnyéka érinthette a pericardiumot. Így a jelentős sugárdózis következtében postirradiációs konstriktív pericarditis alakulhatott ki. Gyógyult betegeink (90 beteg) között leggyakrabban, a betegek 37,8 %-ában cardiovascularis eltéréseket (korai coronariasclerosis, valvulopathia, pericarditis) igazoltunk.

Hypothyreosis kezelt HL-es betegekben

160 HL-es betegnél vizsgáltuk a pajzsmirigyfunkciót. 73,1% esetében nem találtunk eltérést, 17,5%-nál szubklinikai, 8,8%-nál klinikai hypothyreosis igazolódott, egy betegnél (0,6%) hyperthyreosist észleltünk. A normális és csökkent pajzsmirigyműködésű csoport között nem volt szignifikáns különbség az átlagéletkor, a kormegoszlás, a szövettani altípusok, a stádium, az általános tünetek jelenléte tekintetében, illetve aszerint sem, hogy történt-e lymphangiographia. A hypothyreosis másfélszer gyakrabban jelentkezett nők között, mint férfiaknál. A hypothyreosisos betegek 90%-a nyaki, vagy mantle RT-ban részesült, önmagában, vagy KT-val kombinálva, és ez a különbség szignifikáns volt. A nyaki vagy mantle RT-ban részesülő betegek harmadában észleltünk hypothyreosist, mely a RT-t követő hatodik évtől volt inkább megfigyelhető, ekkor már a betegek közel felében igazoltunk hypothyreosist. Gyógyult HL-es betegeink 24,4 %-ban igazoltunk pajzsmirigy eltéréseket, döntő többségben hypothyreosist. Emiatt a HL-es betegek gondozása során rendszeres szűrővizsgálat javasolt, és - még akár izohormonális kezelésként is - pajzsmirigy hormonszubsztitúciós kezelés indokolt, a további szövődmények megelőzésére.

Mellékpajzsmirigy károsodás vizsgálata kezelt HL-es betegek között

143 beteget vizsgáltunk, közülük összesen 10 betegnél észleltünk kalcium-, foszfor- vagy parathormon eltérést, mely a normális tartományt alig haladta meg, és klinikai tüneteket nem okozott. Nyaki RT-ben 104 beteg részesült, a nyaki RT-től átlagosan 10,8 (2-30) év telt el. Közülük 7 betegnél volt laboratóriumi eltérés. 23 beteg szérumában, akiknél korábban pajzsmirigyellenes antitesteket észleltünk (közülük 18 részesült nyaki irradiációban), egy esetben sem volt kimutatható mellékpajzsmirigy-ellenes antitest.

Vese- és ureter eltérések kezelt HL-es betegek között

512 beteg közül 3.125 %-ban észleltünk postirradiációs vese-, ureter-, vagy húgyhólyagkárosodást, gyógyult betegeink között 5,6 %-ban észleltünk vese eltérést (4 esetben bal oldali zsugorvesét, 1 esetben fibrosis következtében üregrendszeri pangást). Döntően csak anatómiai elváltozások jönnek létre (csökkent veseméret), míg funkcionális eltérés nem észlelhető. Az ureterek radiorezisztensek, károsodásuk a környező szövetek fibrosisának következményei. A mai kezelési elveknek megfelelő KT és csökkentett volumenű és dózisu RT, valamint a modern sugárterápiás berendezések elérhetővé válása azonban a postirradiációs veseszövődmények kialakulásának lehetőségét is minimálisra csökkenthetik.

Arteria carotis eltérések

120 HL-es beteg vizsgálata történt, közülük 70-en mindkét oldali nyaki irradiációban részesültek, a RT óta legalább 5 év telt el. Ezen csoport adatait hasonlítottuk össze, 50 nyaki RT-ben nem részesült HL-es, és 60 korban és nemben illesztett mozgásszervi panaszok miatt kezelt beteg eredményeivel. Az intimasclerosistól a 60%-os szűkületet okozó meszes plaque-ig terjedő eltéréseket észleltünk. Egy betegünkönél mindkét oldali a. carotis communis aneurysma alakult ki, mely később rupturált. A nyaki RT-ben részesülők között szignifikánsan több carotis eltérést igazoltunk, mint a kontrollcsoportban, de a nyaki RT-ben nem részesülő HL-es betegekhez képest nem volt szignifikánsan több carotis eltérés. Szignifikáns szűkület 3 betegnél volt észlelhető, mindannyian részesültek nyaki RT-ben, náluk MR angiographia is történt, mely nem igazolt műtétet igénylő stenosist. Az RT-től eltelt idő függvényében a carotis eltérések gyakorisága nő, de nem szignifikáns mértékben. Betegeink között 40 év alatt csak a nyaki RT-t kapók között észleltünk a. carotis eltérést, ennek oka az lehet, hogy fiatalabb életkorban az irradiációnak van inkább meghatározó

szerpe kialakulásukban, és az egyéb atherogén rizikófaktorok (hypertonia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia stb.) szerepe még kisebb, idősebb korosztályokban viszont ezek is igen meghatározóak. Arteria carotis károsodást 18,9 %-ban diagnosztizáltunk gyógyult betegeink között. 50 %-os, vagy annál súlyosabb arteria carotis stenosis a betegek 2,2 %-ban volt észlelhető, panaszokat azonban csak az aneurysma ruptura és occlusio okozott. A szignifikáns stenosisok ritkák és általában a betegek panaszmentesek, azonban az életkor előrehaladtával, az egyéb atherogén rizikófaktorok megjelenésével az eltérések progrediálhatnak és súlyos szövődményei (stroke, aneurysma, ruptura) lehetnek.

ÖSSZEFOGLALÁS-MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Felhívtam a figyelmet arra, hogy a cardiovascularis szövődmények a második malignus tumorok mellett a HL-es betegek hosszú távú életkilátását és túlélését leginkább meghatározó folyamatok. A gyógyult betegek között ennek kialakulására számíthatunk leginkább. A szívbetegségek széles spektrumát jelentik, diagnosztikus és terápiás nehézségeket egyaránt okozhatnak, emiatt fontosak a rendszeres időszakonként elvégzett vizsgálatok, különösen a nagy rizikónak kitett betegeknél.
2. Bemutattuk, hogy a korábban kezelt HL-es betegek között gyakori a hypothyreosis, melynek kialakulása szignifikáns összefüggést mutat a nyaki RT-vel. A nyaki RT-ben részesülő betegek harmadában, a RT-t követő 6. évtől már felében mutatható ki a hypothyreosis. Emiatt a HL-es betegek gondozása során rendszeres szűrővizsgálat javasolt, és - még akár izohormonális kezelésként is - pajzsmirigy hormonszubsztitúciós kezelés indokolt, a további szövődmények megelőzésére.
3. Ellentétben a pajzsmiriggyel a mellékpajzsmirigyek károsodásával úgy tűnik nem kell számolnunk a kezelések szövődményeként.
4. A vese-, ureter- és húgyhólyag károsodások általában sem gyakoriságukban, sem súlyosságukban nem aggasztóak. A mai kezelési elveknek megfelelő terápiával kialakulásuk rizikója minimális.
5. Az arteria carotisok károsodásának kapcsán felhívtam a figyelmet arra, hogy bár a HL-es betegek késői szövődményeiből eredő mortalitásában a carotis stenosisoknak jelenleg úgy tűnik nincs jelentős szerepe, mégis indokolt a rendszeres szűrővizsgálatok elvégzése, az egyéb atherogén rizikófaktoroknak a megelőzése és kezelése a nagy rizikónak kitett betegekben, valamint bemutattuk fiatal betegünk esetét, akinek a kezelésből eredő többszörös szövődményei terápiás gondot okoztak, interdiszciplináris kezelést igényeltek.

PUBLIKÁCIÓ

A. A PhD értekezést megalapozó közlemények időrendi jegyzéke:

1. Illés Á, Gergely L, András Cs, **Miltényi Zs**, Szegedi Gy: Hodgkin-kóros betegek hypothyreosisa. Magy Onkol, 2001, 45: 411-415.
2. **Miltényi Zs**, Gergely L, Illés Á: Krónikus pericarditis Hodgkin-kórban. Orv Hetil, 2002, 143 (48): 2687-2689.
3. **Miltényi Zs**, Keresztes K, Váróczy L, Illés Á: Vese és ureter eltérések kezelt Hodgkin-kóros betegek között. Magy Onkol, 2002; 46 (4): 351-355.
4. Illés Á, Keresztes K, **Miltényi Zs**, Váróczy L, Olvasztó S, Redl P, Gergely L, Dankó K: Hodgkin-kóros beteg kezelésének szokatlan késői szövődményei. Magy Belorv Arch, 2002, 55: 105-109.
5. **Miltényi Zs**, Keresztes K, Lakos G, Miltényi L, Illés Á: Károsodik-e a mellékpajzsmirigy a Hodgkin-kór kezelése során? Magy Belorv Arch, 2002; 55: 135-138.
6. Illes A, Gergely L, **Miltényi Zs**, Keresztes K, Olvaszto S, Redl P, Danko K: Rare, late complications in a patient with Hodgkin's disease. Haematologia, 2002, 32 (4): 509-518.

IF: 0,203

7. **Miltényi Zs**, Garai I, Édes I, Galajda Z, Tóth L, Keresztes K, Váróczy L, Illés Á: Korai coronariasclerosis Hodgkin-kórban. Magy Belorv Arch, 2003; 56(4):157-162.
8. Illes A, Biro E, **Miltényi Zs**, Keresztes K, Varoczy L, Andras Cs, Sipka S, Bako Gy: Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. Acta Haematol, 2003, 109:11-17.

IF: 1,373

9. **Miltényi Zs**, Keresztes K, Lakos G, Varoczy L, Miltényi L, Illes A: Is the treatment of Hodgkin's disease detrimental to the parathyroid gland? *Acta Haematol*, 2004; 112: 148-151.
IF: 1,373
10. **Miltényi Zs**, Keresztes K, Garai I, Edes I, Galajda Z, Toth L, Illes A: Radiation-induced coronary artery disease in Hodgkin's disease. *Card Rad Med* 2004; 5(1): 38-43.
11. **Miltényi Zs**, Székely Gy, Keresztes K, Végh J, Váróczy L, Simon Zs, Gergely L, Illés Á: Gyógyult Hodgkin-lymphomás betegek kezelésének késői szövődményei. *Magy Belorv Arch* közlésre elfogadva
12. **Miltényi Zs**, Székely Gy, Simon Zs, Keresztes K, Illés Á: Arteria carotis eltérések kezelt Hodgkin-lymphomás betegek között. *Magy Onkol* közlésre elfogadva
13. **Miltényi Zs**, Keresztes K, Vegh J, Szekely Gy, Varoczy L, Simon Zs, Gergely L, Illes A: What is the price of survival in Hodgkin's lymphoma? *Int J Haematol*, közlésre beadva

B. A PhD témájában fel nem használt közlemények időrendi jegyzéke

14. Miltényi L, Adamecz Zs, Csejte A, Erfán J, Fábíán F, Illés Á, Kiss A, **Miltényi Zs**, Pintye É, Urbancsek H: A Hodgkin-kóros betegek sugárkezelési eredményei 1963-1997. *Magy Rad*, 1998, 72: 173-187.
15. **Miltényi Zs**, Illés Á, Miltényi L, Szegedi Gy: Epidurális megjelenésű Hodgkin-kór. *Magy Rad*, 2000, 74: 114-118.
16. Keresztes K, **Miltényi Zs**, András Cs, Illés Á: Második malignus tumor gondozott Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Onkol*, 2002, 46: 247-253.
17. Illes A, **Miltényi Zs**, Miltényi L, Csecsei Gy, Szegedi Gy: Epidural involvement in Hodgkin's disease. *Haematologia*, 2002, 32: 113-119.

IF: 0,203

18. Keresztes K, **Miltényi Zs**, Takács M, Horányi M, Illés Á: Hepatitis C illetve G infekció Hodgkin-kóros betegeknél. Magy Belorv Arch, 2002, 55, 139-144.
19. Váróczy L, **Miltényi Zs**, Keresztes K, Gergely L, Remenyik E, Illés Á: Malignus kórképek halmozódása krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegünkénél. Magy Belorv Arch 2003; 56: 123-126.
20. Vadász Gy, Simon Zs, **Miltényi Zs**, Csípő I, Pálóczi K, Illés Á: IgD myeloma. Magy Belorv Arch, 2003; 56 (1): 40-42.
21. Keresztes K, **Miltényi Zs**, Takacs M, Horanyi M, Illes A: HCV and HGV infection in Hodgkin's disease. Pathol Oncol Res, 2003, 9; 222-225.
22. Keresztes K, Vadász Gy, **Miltényi Zs**, Lengyel Zs, Dévényi K, Illés Á: Mediastinalis bulky tumor Hodgkin-kórban, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose pozitron emissziós tomográfiával szerzett tapasztalataink. Magy Belorv Arch, 2003, 56(4): 167-174.
23. **Miltényi Zs**, Keresztes K, Váróczy L, Mekkel G, Illés Á: Súlyos rhabdomyolízissel járó gluténszenzitív enteropathia, Magy Belorv Arch, 2004; 57(1): 44-47.
24. Keresztes K, Lengyel Zs, Devenyi K, Vadasz Gy, **Miltényi Zs**, Illes A: Mediastinal bulky tumour in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass. Acta Haematol, 2004; 112(4):194-9.

IF: 1,373

25. Illés Á, Keresztes K, **Miltényi Zs**, Molnár Zs: A Hodgkin-kór hazai epidemiológiai és kezelési adatai - A Hodgkin-kór Munkacsoport beszámolója. Hemat Transzfuziol 2004, 37; 155-165.
26. Keresztes K, Aleksza M, Baráth S, **Miltényi Zs**, Váróczy L, Gergely L, Sipka S, Illés Á: Helicobacter pylori fertőzés Hodgkin-kóros betegeknél. Hematol Transzfuziol 2004, 37; 265-271.

27. Váróczy L, Gergely L, **Miltényi Zs**, Illés Á: Tüdő BALT-lymphoma kezelésével és követésével szerzett tapasztalatok. Magy Belorv Arch, 2004, 57; 83-87.
28. Váróczy L, Gergely L, Aleksza M, **Miltényi Zs**, Illes Á: Aktivált T-sejtek vizsgálata non-Hodgkin lymphomas betegeknél. Magy Immun, 2004, 3; 35-39.
29. **Miltényi Zs**, Újhelyi L, Kovács J, Illés Á: Nephrosis szindrómával járó Hodgkin-kór Orv Hetil, 2005, 146: 1357-60.
30. Varoczy L, Gergely L, **Miltényi Zs**, Aleksza M, Illes A: Can CD3+/HLA-DR+ activated T cells predict the prognosis of non-Hodgkin's lymphoma patients? Immunol Lett, 2005, 97; 155-157.

IF: 2,136

31. Barta Zs, **Miltényi Zs**, Mekkel G, Toth L, Illes A: Hypokalamic myopathy in a patient with gluten sensitive enteropathy and dermatitis herpetiformis Duhring. Case report. J World Gastroenterol, 2005, 11; 2039-2040.

IF:3,318

32. Keresztes K, Bessenyei B, Szöllősi Z, Beck Z, **Miltényi Zs**, Nemes Z, Oláh É, Illés Á: Magyarországi Hodgkin-lymphomás betegek Epstein-Barr vírus asszociációjának vizsgálata. Orv Hetil, 2005; 146: 1575-1582.
33. Váróczy L, Keresztes K, Gergely L, Illés K, Takács M, Horányi M, **Miltényi Zs**, Simon Zs, Illés Á: Hepatitisvírus infekciók gyakorisága és autoimmun jelenségek non Hodgkin lymphomás betegeknél. Magy Belorv Arch 2005; 58: 11-15.
34. Keresztes K, **Miltényi Zs**, Bessenyei B, Beck Z, Szöllősi Z, Nemes Z, Oláh É, Illés Á: Epstein-Barr vírus asszociáció Hodgkin-lymphomában, hatása a kezelési és túlélési eredményekre. Hematol Transzfuziol 2005, 38; 65-75.

35. Varoczy L, Keresztes K, Gergely L, Takacs M, Horanyi M, **Miltenyi Zs**, Simon Zs, Illes A: Malignant lymphoma-associated hepatitis virus infections in East-Hungary. Haematol Oncol, közlésre beadva
36. Vadasz Gy, Simon Zs, Paloczi K, **Miltenyi Zs**, Csipo I, Illes A: Presentation and satisfactory remission in a case of IgD myeloma. Acta Haematol közlésre beadva
37. Keresztes K, **Miltenyi Zs**, Bessenyei B, Beck Z, Szollosi Z, Nemes Z, Olah E, Illes A: Epstein-Barr virus association in Hodgkin's lymphoma in Hungary and its impact on therapeutic and survival results. Acta Haematol közlésre beadva
38. Keresztes K, Barath S, Aleksza M, **Miltenyi Zs**, Gergely L, Varoczy L, Sipka S, Illes A: Helicobacter pylori infection in Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol közlésre beadva

Szcientometria

1. In extenso megjelent vagy elfogadott közlemények száma (ebből elsőszerzős): 33 (11)
2. Angol nyelvű: 9 (2)
3. Magyar nyelvű: 24 (9)
4. Összesített impakt faktor: 11,365
5. Citációs index (független): 4
6. Folyóiratban megjelent abstractok:
 - Magyar nyelvű: 17
 - Angol nyelvű: 8
7. Előadások-posztterek:
 - Magyar nyelvű: 24
 - Angol nyelvű: 6