EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

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

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke 3. oldal

1. Bevezetés 6. oldal

2. Irodalmi áttelintés 6. oldal

2.1 Epidemiológia 6. oldal

2.2 Diagnózis 6. oldal

2.3 Pathogenezis 8. oldal

2.4 Stádium 10. oldal

2.5 Prognózis 11. oldal

2.6 Kezelés 13. oldal

2.7 Brentuximab vedotin 14. oldal

2.8 Pulmonális szövődmények 16. oldal

3. Célkitűzések 18. oldal

4. Betegek és módszerek 19. oldal

5. Eredmények 25. oldal

5.1 Betegjellemzők 25. oldal

5.2 Tüdőfunkciós eredmények 27. oldal

5.3 Kemoterápiás ciklusok és mellkasi irradiáció tüdőfunkcióra gyakorolt hatásának vizsgálata 28. oldal

5.4 Tüdőfunkciót potenciálisan befolyásoló tényezők 30. oldal

5.5 Bleomycin hydroláz génpolimorfizmus vizsgálata Hodgkin lymphomás betegeinkben 31. oldal

5.6 Bleomycin hydroláz génpolimorfizmus eloszlása 33. oldal

5.7 Bleomycin hydroláz génpolimorfizmus tüdőfunkcióra gyakorolt hatásának vizsgálata 35. oldal

6. Megbeszélés 38. oldal

7. Új megállapítások 46. oldal

8. Összefoglalás 47. oldal

9. Irodalomjegyzék 49. oldal

10. Köszönetnyilvánítás 61. oldal

11. Közlemények 62. oldal

Rövidítések jegyzéke

ABVD	=	doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin;
ABVG	=	doxorubicin, bleomycin, vinblastin, gemcitabin;
ARDS	=	akut diffúz tüdőkárosodás;
AVD	=	doxorubicin, vinblastin, dacarbazin;
BEAM	=	BCNU, etoposid, Ara-C, melphalan;
BAGCOPP	=	bleomycin, doxorubicin, gemcitabin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison;
BCNU	=	carmustin;
BEACOPP	=	bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison;
BLMH	=	bleomycin hydroláz;
BrECAPP	=	brentuximab vedotin, etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin, procarbazin, prednison;
BrECADD	=	brentuximab vedotin, etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin, dacarbazin, dexamethason;
cHL	=	klasszikus Hodgkin lymphoma;
cLR	=	lymphocyta gazdag;
cMC	=	kevert sejtes;
cNS	=	noduláris sclerosis;
cLD	=	lymphocyta depléciós (szegény);
COPP/ABV	=	cyclophophamid, vincristin, prednison, procarbazin, doxorubicin, bleomycin, vinblastin;
CT	=	komputertomográfia;
CVPP	=	cyclophophamid, vinblastin, prednison, procarbazin;
DE	=	Debreceni Egyetem;
DHAP	=	dexamethason, Ara-C, cisplatin;
DLCO	=	szénmonoxid diffúziós tüdőkapacitás;
DLBCL	=	diffúz nagy-B sejtes lymphoma;
DNS	=	dezoxyribonukleinsav;
EBV	=	Epstein-Barr vírus;

EBVD	=	epirubucin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin;
ECOG	=	Eastern Cooperative Oncology Group;
EDTA	=	etilén-diamin-tetraecetsav;
EMA	=	Európai Gyógyszerügynökség;
EORTC	=	European Organistation for Research and Treatment of Cancer;
FDA	=	Amerikai Étel és Gyógyszerügynökség;
FEV1	=	forszírozott exspirációs volumen 1 másodpercen belül;
FRC	=	funkcionális reziduális kapacitás;
FVC	=	forszírozott vitálkapacitás;
^{18}FDG-PET/CT	=	18-fluoro-deoxi-glukóz pozitron-emissziós tomográfia komputer tomográfiával kombinálva;
FEAM	=	fotemustin, etoposid, Ara-C, melphalan;
FISH	=	fluoreszcens in situ hibridizáció;
G-CSF	=	granulocyta kolónia stimuláló faktor;
GHSG	=	Német Hodgkin lymphoma Munkacsoport;
GVD	=	gemcitabin, vinorelbin, doxorubicin;
HL	=	Hodgkin lymphoma;
HRS sejt	=	Hodgkin/ Reed-Sternberg sejt;
ICE	=	ifoszfamid, carboplatin, etopozid;
IFRT	=	érintett mezős irradiáció;
INRT	=	érintett nyirokcsomó irradiációja;
IGEV	=	ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin;
IL-10	=	interleukin-10;
IPS	=	International Prognostic Score;
JAK-STAT	=	janus kinase – signal transducers and activators of transcription;
LMP1	=	látens membrán protein 1;
MMAE	=	monometil auristatin E;
NCBI	=	National Center for Biotechnology Information;
NCCN	=	National Comprehensive Cancer Network;
NF-κB	=	nuklear faktor κB;
NK sejt	=	natural killer sejt;

NLP HL	=	noduláris lymphocyta predomináns Hodgkin lymphoma;
ND	=	nem meghatározható;
ORR	=	teljes válasz arány;
PD-1	=	programozott sejthalál-1;
PEF	=	kilégzési csúcsáramlás;
PFS	=	progressziómentes túlélés;
PI3K	=	foszfatidil 3-kináz;
R/R	=	relabáló/ refrakter;
R-IGEV	=	rituximab, ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin;
RANTES	=	regulation on activation, normal T cell expressed and secreted;
RV	=	reziduális volumen;
SGRQ	=	St. George Respiratory Questionnaire;
SNP	=	single nucleotid polymorphism;
Stanford V	=	doxorubicin, vinblastin, methochloretamin, vincristin, bleomycin, etoposid, prednison;
SUV	=	standardized uptake value;
STAT	=	signal transducers and activators of transcription;
TARC	=	thymus activation regulated chemokine;
TGF-β	=	tumor növekedési faktor – β;
THRLBCL	=	T-sejt histiocyta gazdag nagy B-sejtes lymhoma;
TLC	=	teljes tüdő kapacitás;
Th	=	T helper sejt;
Treg	=	T regulatorikus sejt;
VC	=	vitálkapacitás;
We	=	vörösvértest süllyedés (Westergren);
WHO	=	Egészségügyi Világszervezet;

1. Bevezetés

A Hodgkin lymphoma (HL) a nyirokrendszer daganatos megbetegedése, mely tipikus klinikai és morfológiai jellemzőkkel bír, az összes lymphoma 12-18%-át teszi ki. [1] Leggyakrabban fájdalmatlan nyirokcsomó megnagyobbodással (lymphadenomegália) jár, melyet máj- és lépmegnagyobbodás (hepato- splenomegália) is kísérhet. [2] Az érintett nyirokcsomók leggyakrabban a cervicalis, supraclavicularis és a mediastinalis régiókban találhatók, míg infradiaphragmatikus-, különösen extranodalis érintettség ritka. [3] Jellemző lehet – különösen mediastinalis érintettség esetén – az ún. bulky tumor, mely 10 cm-t meghaladó, ill. más értelmezés szerint a mellkas 1/3-át kitöltő tumortömeget jelent. Általános, ún. „B-tünetként" 10%-ot meghaladó fogyás, éjszakai izzadás, unduláló – ún. Pel-Ebstein típusú – láz jelentkezhet. Bár a viszketés nem tartozik ezek közé, mégis gyakran látjuk betegeinken. Történeti érdekességként hivatkoznak a „whisky-tünetre", mely alkoholfogyasztást követően, az érintett nyirokcsomó fájdalmát jelenti. A laboratóriumi leletek közül jellemző a gyorsult vörösvértest süllyedés (We), eosinophila, leukocytózis, lymphopenia, thrombocytózis, hypalbuminaemia, esetleg anaemia. A betegség természetéből fakadóan – melyet a későbbi kezelés tovább mélyít – jellemző az immunhiány, mely gyakoribb bakteriális és szokatlan vírus- és gombainfekciókat okozhat. [4]

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 a kezelések késői mellékhatásai között a cardiovasculáris szövődményekről, 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). [5-7] 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 Epidemiológia

A HL ritka kórkép, előfordulása világszerte különböző lehet: Ázsiában viszonylag ritka, Magyarországon incidenciája az átlagosnak mondható 2-3/100 000 körül van, a nemek arányában enyhe férfi túlsúly (férfi/nő arány: 1,3) észlelhető. [8] A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2014-ben Magyarországon 299 új eset került felismerésre. [9] A fejlődő országokban jellemző a gyermekkori halmozódás, az előrehaladott stádiumban való felismerés és a klasszikus kevert sejtes (cMC) szövettani altípus. [10] Fejlett országokban a korgörbe első csúcsa a harmadik életévtizedre tolódik, a betegek inkább korai stádiumban kerülnek felismerésre, és jellemzőbb a klasszikus noduláris sclerosis altípus (cNS). Hazánkban – ellentétben a korábbiakkal – bimodális korgörbe figyelhető meg, két életkori csúccsal: 20-30, valamint 50-60 év között észlelhető az esetek halmozódása. [11] A HL a malignus lymphomák 15-25%-át képviseli.

2.2 Diagnózis

A HL diagnózisa szövettani vizsgálat 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 gyulladásos-fibrotikus szövettömeg teszi ki. [1]

A 2016-os World Health Organization (WHO) osztályozása nem sok változást hozott az eddigi szövettani klasszifikációhoz képest: azt továbbra is noduláris lymphocyta predominans (NLP HL) és klasszikus HL-re (cHL) osztja, ez utóbbin belül pedig lymphocyta gazdag (cLR), noduláris sclerosis (cNS), kevert sejtes (cMC), lymphocyta depléciós (cLD) forma, valamint a nem osztályozható estek (ND) különíthetőek el. Az új osztályozás mindenestre megemlíti, hogy a cLR altípus egyes jellemzőiben a cHL és NLP HL között áll. Ismert az NLP HL altípus cHL-nél is kedvezőbb túlélése. Legutóbbi közlések szerint azokban

az esetekben, ahol T-sejtekben gazdag területek kerülnek leírásra ott magasabb relapszus aránnyal, kedvezőtlenebb túléléssel, előrehaladottabb stádiummal kell számolni, ezért ennek szövettani leletben való rögzítését javasolták. Egyes T-sejt gazdag NLP HL esetekről azt közölték, hogy ezek nagyobb valószínűséggel progrediálhatnak T-sejt histiocyta gazdag nagy B-sejtes lymphomába (THRLBCL). [12] Mindezek mellett az NLP HL még így is rendkívül kedvező kimenetelű betegségnek számít.

2.3 Patogenezis

A Hodgkin/ Reed-Sternberg (HRS) sejtek B-sejtes 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 [13], centrum germinativum eredetű pre-apoptotikus B-sejtek, amelyek átrendeződött, szomatikusan hipermutált immunglobulin nehéz láncokat tartalmaznak (IgVH), és elveszítették normál B-sejt fenotípusukat [14], viszont más lympho-hemopoetikus sejtekre jellemző membránmarkerek és azok transzkripcióját szabályozó fehérjék kóros repertoárját jelenítik meg. [15, 16]

A HRS sejtek csak igen kis számban vannak jelen a tumoros szövetben (kb. 1%), azt jórészt nem-daganatos, reaktív sejtek alkotják, melynek összetevői között B- és T-sejtek, hízósejtek, makrofágok, eosinophilok, neutrophilok, plasmasejtek, fibroblastok és kollagén szerepelnek. [17] A sejteket körülvevő környezet alapján különböztetjük meg – a WHO osztályozásnak megfelelően – az ismert szövettani altípusokat.

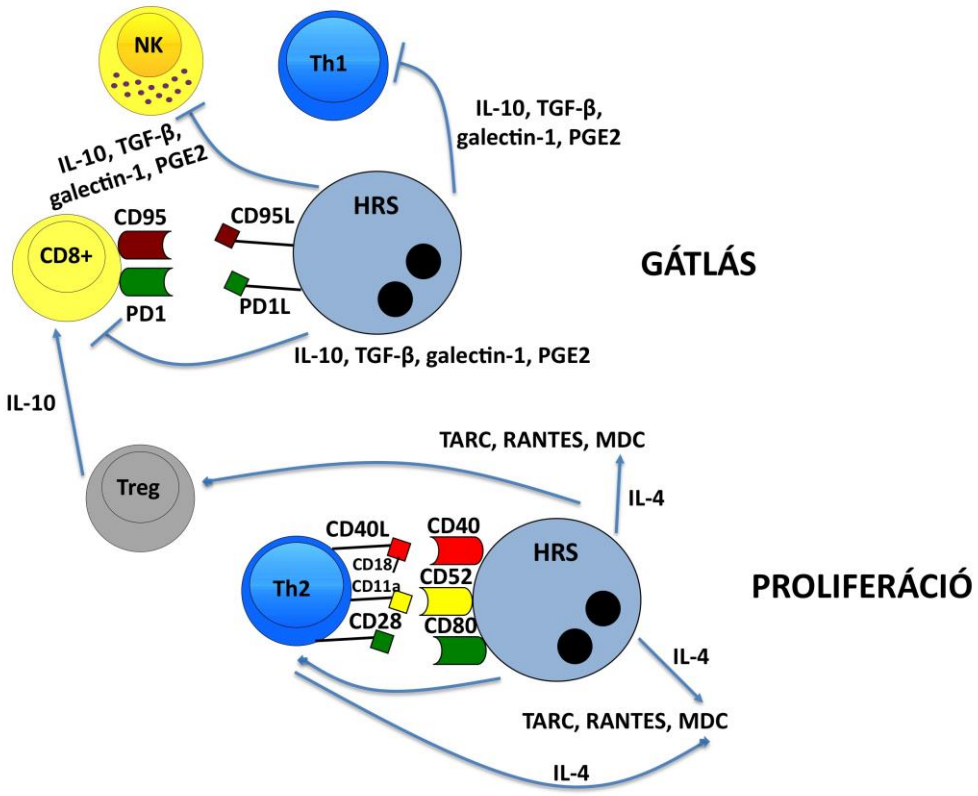
A HRS sejtek patogenezisében és túlélésében az aberráns jelátviteli útvonalak és a különböző mutációk mellett a megfelelő mikrokörnyezetnek is jelentős szerepe van. [18] A betegség klinikai és szövettani jellemzőinek hátterében, mint a B-tünetek (láz, fogyás, éjszakai izzadás), a szöveti eosinophilia és a bőrviszketés mind a HRS és a környezetükben lévő sejtek vagy a köztük áramló citokinek és kemokinek következménye. [19]

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- κB 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 sejtciklust aktivál. [20, 21]

Az Epstein-Barr vírus (EBV) patogén szerepe széles körben ismert. A mononucleosis infectiosán átesett betegekben háromszoros valószínűséggel alakul ki EBV+ HL az átlagpopulációhoz képest. [22] Az EBV+ HRS sejtek által expresszált latens membrán protein-1 és -2 (LMP1 és LMP2) közül az LMP1 CD40 receptort utánoz és így NF-κB 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 immunszupresszív Treg sejtek számának növekedése az immunválasz gátlását okozza, mely a HRS sejtekben immunescape-hez, túléléséhez vezet. [23] 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. (**1. ábra**) Az immunescape összességében olyan folyamatokat jelöl, amelyek részt vesznek a Th1, a CD8+ és az NK sejtek gátlásában, valamint a Treg és a Th2 sejtek felszaporodásában. [18, 24, 25]



1. ábra *A HRS sejtek és mikrokörnyezetük közti kapcsolat, amely immunescape-hez vezetnek Th1, CD8+ és NK sejtek gátlása, valamint a Treg és Th2 sejtek elősegítése révén*

2.4 Stádium

A betegség stádiumának megállapításához manapság már nélkülözhetetlen a ^{18}FDG-PET/CT. Pontosabb, mint egyéb, csak morfológiai képalkotók. A betegség kiterjedése meghatározza a kezelést, használatával elkerülhető a beteg alul- vagy túlkezelése. A kezdeti ^{18}FDG-PET/CT vizsgálat alapot szolgáltat a későbbi (kezelés közbeni és utáni) ^{18}FDG-PET/CT eredmények összehasonlítására. Csontvelő érintettség ^{18}FDG-PET/CT alapján megállapítható, csontvelői mintavételre nincs szükség. [26] A kezelési stratégia helyes megállapításához a módosított Ann Arbori klasszifikáció (Lugano klasszifikáció) alkalmazása javasolt. [27] (**1. táblázat**)

1. táblázat *A Hodgkin lymphoma stádiumbeosztása*

Stádium	Érintettség	Extranodális érintettség
I.	Egy nyirokcsomó régió érintettsége	Egy extranodális lézió nyirokcsomó érintettség nélkül
II.	Kettő vagy több nyirokcsomó régió érintettsége a rekesz azonos oldalán	I. vagy II. stádium limitált mértékű ráterjedéses extranodális érintettséggel
III.	Nyirokcsomó érintettség a rekesz mindkét oldalán; rekesz feletti érintettség lép érintettséggel	Nem értelmezhető
IV.	További nem ráterjedéses extralymphaticus érintettség	Nem értelmezhető

2.5 Prognózis

Korai stádiumban (I-II. stádium) vizsgálandó prognosztikai tényezők: bulky méretű tumor, életkor >50 év, süllyedés >50mm/h (B tünet nélkül) vagy >30mm/h (B tünet esetén), az érintett nyirokcsomók száma ≥3. Egy tényező jelenléte kedvezőtlen prognózist jelent, így korai kedvező vagy korai kedvezőtlen stádiumú csoport különíthető el. Különböző munkacsoportok lényegében azonos, de közlemények értelmezésekor fontos különbségeket mutató tényezőket vesznek figyelembe. [28] (**2. táblázat**)

2. táblázat *Prognosztikai rendszerek korai stádiumban*

Rizikófaktor	GHSG	EORTC	NCCN
Kor (év)		≥50	≥40
We (mm/h) és B tünetek	>50 (A), >30 B tünetek esetén	>50 (A), >30 B tünetek esetén	>50 vagy bármilyen B tünet jelenléte
Mediastinális térfoglalás	Mediastinális térfoglalás/ max. intrathoracalis átmérő >0,33	Mediastinális térfoglalás / intrathoracalis átmérő T5-6 magasságban >0,35	Mediastinális térfoglalás / max. intrathoracalis átmérő >0,33
Érinett nyirokcsomó régiók száma	>2	>3	>3
Extranodális lézió jelenléte	Extranodális lézió jelenléte		
Bulky tumor			>10 cm

Előrehaladott stádiumban az International Prognostic Score-t (IPS) használjuk, az ebben vizsgálandó tényezők: szérum albumin szint <40g/l, hemoglobin szint <10,5g/l, férfi nem, IV. stádium, életkor ≥45 év, fehérvérsejt ≥15 G/l, lymphocyta <0,6 G/l vagy kisebb, mint az összes fehérvérsejt 8%-a. Három vagy több tényező megléte kedvezőtlen prognózist jelent. [29] Az utóbbi években fejlődő diagnosztikus és terápiás lehetőségek miatt, az ECOG 2496 tanulmány eredményei alapján multivariáns analízis során azt találták, hogy az előbbiekben felsorolt tényezők közül három tényező az ami igazán befolyásolja a prognózist: a kor, a stádium és a hemoglobin szint (IPS-3). [30]

Előrehaladott stádiumban az interim ^{18}FDG-PET/CT prognosztikai ereje meghaladta a tradicionálisan használt IPS-t. [31] Tanulmányok sora foglalkozik ennek pontos szerepével, melyet még ma is csak részben ismerünk. [32] Negatív prediktív értéke nagy: több, mint 90%, így negatív interim ^{18}FDG-PET/CT esetén, a kezelés hatásosnak tartható, a megkezdett kezelést folytatjuk. Pozitív prediktív értéke azonban kevésbé megbízható: 50-70% között van. [33, 34] Pozitív ^{18}FDG-PET/CT esetén a betegség klinikuma alapján döntünk további kezelés és megfigyelés, biopszia, szükség esetén a kezelés intenzifikációja középdózisú kezeléssel majd autológ őssejttranszplantáció között. Az interim és restaging ^{18}FDG-PET/CT lelet számszerű értékelésére a Deauville score-t vezették be, amely a vizsgált lézió FDG felvételét a májjal és a mediastinummal hasonlítja össze. [35] A legtöbb esetben a Deauville 1-3 score negatívnak, míg 4-5 pozitívnak tekinthető.

3. táblázat *Deauville score*

Score	**FDG felvétel**
1	Nincs felvétel
2	FDG felvétel ≤ mediastinum
3	FDG felvétel > mediastinum de ≤ máj
4	Mérsékelten emelkedett FDG felvétel > máj
5	Jelentősen emelkedett FDG felvétel > máj és /vagy lymphoma érintettségnek tartható új lézió
X	Új FDG felvételt mutató terület valószínűtlen lymphoma érintettség

Mivel a ^{18}FDG-PET/CT eredmény néhány esetben nem ad egyértelmű választ a klinikai helyzet eldöntésére, ezért a figyelem a biológiai prognoszikai markerek felé is terelődik, melyeket önállóan, ^{18}FDG-PET/CT-vel vagy akár egymással többes kombinációban lehetne alkalmazni: TARC, CD68 pozitív makrofágok, IL-10, galectin-1. [36-40]

A kezelés végén a kezelésre adott válasz lemérése a Lugano klasszifikáció alapján történik. [41]

4. táblázat *Lugano klasszifikáció alapján egyszerűsítve*

Válasz	**PET/CT alapú válasz**	**CT alapú válasz**
Komplett	Komplett metabolikus válasz Score 1,2 vagy 3 reziduális térfoglalással vagy anélkül	Komplett radiológiai válasz Target léziók átmérője ≤ 1,5 cm alá csökkent
Részleges	Részleges metabolikus válasz Score 4 vagy 5, de csökkent aktivitás a kezdetihez képest, illetve bármilyen reziduális térfoglalás	Parciális remisszió 6 mérhető target lézió összátmérőjének több mint 50%-os méret csökkenése
Stabil betegség vagy nincs válasz	Nincs metabolikus válasz Score 4 vagy 5 mellett nem észlelhető érdemi FDG felvétel változás	Stabil betegség 6 mérhető target lézió összátmérőjének kevesebb mint 50%-os méret csökkenése
Progresszív betegség	Progresszív metabolikus betegség Score 4 vagy 5 mellett FDG felvétel növekedés FDG-avid, lymphoma manifesztációnak tartható új lézió	Progresszív betegség Átmérő nadírjától több mint 50%-os méret növekedése Legalább 1,5 cm átmérőjű új lézió

2.6 Kezelés

A HL a hematológia sikertörténetei közé tartozik, a kezdetben halálos betegségben szenvedők mostanra több mint 80%-a tartósan túlél. [42] Az első vonalbeli kezelés jellemzően bleomycin tartalmú polikemoterápia. Magyarországon inkább ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) protokollt használunk stádiumtól és prognózistól függő ciklus számban, melyet érintett mezős irradiáció (IFRT) egészíthet ki. [35] A BEACOPP és a Stanford V protokollok szerepe régóta vitatott és máig nem eldöntött,

elvileg minimálisan – nem szignifikánsan – előnyösebb túlélés mellett, több mellékhatás várható, jellemzően gonádtoxicitás, ill. szekunder tumor. [43-45] 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 ^{18}FDG-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. [46] Még a relabáló/ refrakter (R/R) betegek fele is sikeresen kezelhető középes dózisú kezeléssel, majd autológ őssejttranszplantációval. [47] Azon betegek kezelése azonban, akik a transzplantáció után esnek vissza komoly nehézséget jelent, medián túlélésük 2,5 év. [48] Számukra ma már a monometil auristatin E-vel (MMAE) konjugált anti-CD30 antitest brentuximab vedotin [49], PD-1 gátló szerek használata [50, 51], valamint a haploidentikus allogén transzplantáció jelenthet túlélési esélyt. [52]

2.7 Brentuximab vedotin

A HL bár jól kezelhető betegség, mégis az előzőekben részletezett helyzetekben kezelése nehézségekbe ütközik. 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. [53]

A vegyület maga tubulin polimeráz inhibitor; kiméra IgG1 típusú anti-CD30 antitest, amely átlagosan négy MMAE-vel kovalensen kötött. A gyógyszer a CD30 pozitív sejtek felszínéhez kötődik, internalizálódik, majd az MMAE proteolítikus 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. [54] A lehasított MMAE a sejtmembránon is keresztül tud jutni az extracelluláris térbe, amely által a környezeti CD30 negatív sejtekre is kifejtheti hatását. [55]

A CD20 pozitív nem-Hodgkin lymphomákhoz hasonlóan, már HL-ben is régebben felmerült az ötlet, hogy a HRS sejtek jellemző sejtfelszíni markere, a CD30 ellen antitestet állítsanak elő, azonban a kezdeti próbálkozások a natív anti-CD30 antitesttel nem voltak sikeresek. [56, 57] Később az MMAE-vel való konjugátum robbanásszerű sikert hozott a R/R betegek kezelése során. A fázis I. dóziskereső vizsgálat során, amelyben három hetenként adták a kezelést 36%-os teljes válasz arányt (ORR) értek el [58], 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. [59] 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 őssejttranszpplantáció után három hetente 1,8 mg/ ttkg brentuximab vedotint vagy placebot. [60] A brentuximabbal kezeltek szignifánsan kedvezőbb 2 éves PFS-t értek el a placebóval kezelteknél (63% vs. 51%).

Elsővonalbeli ABVD-vel kombinációja során derült fény elfogadhatatlanul jelentős pulmonális toxicitására (44%) [61], 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) betegeknél. [62] Ezen bíztató eredmények alapján jelenleg is világszerte folyik a fázis III. ECHELON-1 tanulmány értékelése, amelyben előrehaladott stádiumú, kezeletlen HL beteget túlélési adatait 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 értékelése folyamatban van: kezeletlen korai kedvezőtlen stádiumú betegek [63], idős betegek [64], bendamustin [65, 66], ICE [67], rituximab [68], gemcitabin [69], dacarbazin [70].

2.8 Pulmonális szövődmények

A jelenleg és a közelmúltban első vonalban használt bleomycin tartalmú polikemoterápiák (ABVD, BEACOPP, COPP/ABV) és a mellkast érintő IFRT potenciálisan tüdőkárosító hatású lehet. A bleomycint 1966-ban fedezték fel, Streptomyces verticillusból izolálták először és később kezdték hasznosítani kemoterápiás szerként – szabadgyökkeltő tulajdonságának köszönhetően. [71] A bleomycin nagyobb részt vesén keresztül választódik ki, de specifikus deaktiváló enzimjének, a bleomycin hydroláznak (BLMH) köszönhetően szintén eliminálódhat. [72] Kemoterápiás hatékonysága ellenére, kiterjedt használatát korlátozza potenciálisan életet veszélyeztethető tüdőkárosító hatása. [73] Toxikus hatása a szabadgyökkeltő képességének, míg a tüdőspecifikus tulajdonsága a BLMH tüdőben való hiányának tulajdonítható. [74] A bleomycin indukálta tüdőkárosodás a hyperszenzitív pneumonitistől az intersitialis pneumoniáig és progresszív tüdőfibrózisig terjed.

A tüdőkárosodás korai stádiumban való megítélésére szénmonoxid diffúziós tüdőkapacitás (DLCO) vizsgálat javasolható. A kezelés előtti eredményhez viszonyított több, mint 40%-os csökkenés hívja fel a figyelmet a bleomycin okozta tüdőkárosodásra. Spirometriás vizsgálat alapján a statikus paraméterek csökkenése tapasztalható – a restriktív légzészavarnak megfelelően. A tünetek gyakran hirtelen jelentkeznek, köhögéssel és pleuralis fájdalommal kezdődhetnek. Mellkas felvételen bibasilaris interstitialis és alveolaris infiltrátum mutatkozhat, jellemzően a borda-rekesz szögletnél. [75]

Az irodalomban közölt adatok szerint hosszútávú pulmonális toxicitás a bleomycinnel kezelt betegek 20-46%-ban figyelhető meg, míg a mortalitási ráta 1-3%. [76] A bleomycin által okozott interstitialis fibrosis radiológiai jellemzője a kétoldali reticularis rajzolatfokozódás vagy a finom noduláris infiltrátumok. A bleomycin indukálta tüdőkárosodás során szabadgyökképződés, majd dezoxyribonukleinsav (DNS) károsodás, pneumocyta és endothel sejt károsodás, kóros citokin kaszkád képződés, gyulladás, fibroblast aktiváció, fibrózus kicsapódás, fibrin képződés és végül interstitialis 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. [77-79] Akut szövődmény esetén a bleomycin elhagyását és iv. szteroid kezelést javasolnak. Egy esetben az imatinib kedvező hatásáról is beszámoltak. [80]

A mellkast is érintő radioterápia pulmonális toxicitása ismert, régebben 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. [81] 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 inaktiváló enzim, a BLMH lehetséges tényező lehet, amely befolyásolhatja a bleomycint kapó betegek hosszútávú tüdőfunkcióját. Az A1450G SNP felelős lehet a bleomycint bontó BLMH enzimatikus aktivitásáért, és így végső soron a pulmonális toxicitásért. [82, 83] Úgy tűnik, hogy az A1450G SNP felelős a 443-as aminosav reziduumon az isoleucin valinre cserélésért. [84] Bár az A1450G SNP BLMH-on kifejtett pontos hatása nem ismert, mégis úgy tűnik, hogy befolyásolhatja a bleomycin-okozta DNS károsodást. [85] 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 értékelése kérdőív, mellkas röntgen, spirometria, és tüdőszcintigráfia segítségével.
2. A mellkast is érintő irradiáció tüdőkárosító szerepének vizsgálata HL-s betegek kezelése után, retrospektív felméréssel.
3. A bleomycin kumulatív dózisának vizsgálata a HL-s betegek tüdőfunkciójával való összefüggésben a betegek kezelése után, retrospektív felméréssel.
4. Az irodalomban közölt hosszútávú tüdőfunkciót potenciálisan befolyásoló faktorok szerepének felmérése HL-s betegek kezelése után, retrospektív felméréssel.
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 szövődményeinek felmérését 2012. november 1. és 2013. október 30. között végeztük. Tekintettel arra, hogy a betegek kontrollja a kezelés utáni első két évben háromhavonta, a harmadik évben félévente, a negyedik és ötödik évben, majd azután évente történik, így a jelenleg aktívan gondozott teljes beteganyagot egy éves időtartam alatt tudtuk felmérni. A betegeket tájékoztattuk a felmérésekhez szükséges vizsgálatokról és mindehhez a Debreceni Egyetem, Helyi Kutatásetikai Bizottsága beleegyezését adta. A betegek tájékozott beleegyezése után a klinikopatológiai adatok közül összegyűjtöttük a betegek nemét, életkorukat a diagnózis időpontjában, az Ann Arbor Cotswoldi módosítása szerinti stádiumát, [86] a 2008-as WHO klasszifikáció [17] szerinti szövettani altípusát, „B" tüneteik (láz, izzadás, fogyás) meglétét vagy hiányát, a kapott kezelési modalitást (radioterápia, kemoterápia, kombinált kemo-radioterápia), a kapott kemoterápia (ABVD, COPP/ABV, CVPP, egyéb) és radioterápia (érintett mezős irradiáció a mellkasra vagy egyéb régióra, köpeny mezős, fordított Y, egyéb) típusát és a kezelés óta eltelt időt. A tüdőstátuszt a St. George Resporatory 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 gyakorol 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. [87] **(2. ábra)**

A funkcionális eltérések vizsgálatára a DE, Tüdőgyógyászati Klinikán spirometriás (EuTest Plus VT-17 spirométer), valamint a DE, Nukleáris Medicina Intézetben dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfiás vizsgálatot készítettünk. A spirometriás adatokból gyűjtöttük a főbb statikus **(3. ábra)** (funkcionális reziduális kapacitás (FRC), reziduális volumen (RV),

A Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve
1. RÉSZ

A következő kérdések azzal kapcsolatosak, hogy az elmúlt 4 hétben milyen gyakran fordultak elő Önnek légzési panaszai.

Kérjük, minden kérdésnél jelöljön meg (✓) *egy négyzetet.*

	Hetente szinte minden nap	Hetente néhány nap	Havonta néhány nap	Csak légúti fertőzéseik alkalmával	Egyáltalán nem
1. Az elmúlt 4 hétben köhögtem:	☐	☐	☐	☐	☐
2. Az elmúlt 4 hétben váladékkal járó köhögésem volt:	☐	☐	☐	☐	☐
3. Az elmúlt 4 hétben légszomjam volt:	☐	☐	☐	☐	☐
4. Az elmúlt 4 hétben ziháló légzéssel járó rohamom volt:	☐	☐	☐	☐	☐

5. Az elmúlt 4 hétben hányszor volt súlyos, vagy nagyon kellemetlen légzési panaszokkal járó rohama?

Kérjük, jelöljön meg (✓) *egy négyzetet.*

- Több, mint három roham ☐
- Három roham ☐
- Két roham ☐
- Egy roham ☐
- Nem volt roham ☐

6. Mennyi ideig tartott a legsúlyosabb, légzési panaszokkal járó rohama?
(Ha Önnek nem volt súlyos rohama, térjen át a 7. kérdésre)

Kérjük, jelöljön meg (✓) *egy négyzetet.*

- Egy hétig vagy tovább ☐
- Három, vagy annál több napig ☐
- Egy vagy két napig ☐
- Egy napnál rövidebb ideig ☐

7. Az elmúlt 4 hét alatt hány jó (kevés légzési panasszal járó) napja volt egy átlagos hetet tekintve?

Kérjük, jelöljön meg (✓) *egy négyzetet.*

- Egy jó napom sem volt ☐
- 1 vagy 2 jó napom volt ☐
- 3 vagy 4 jó napom volt ☐
- Majdnem mindegyik napom jó volt ☐
- Mindegyik napom jó volt ☐

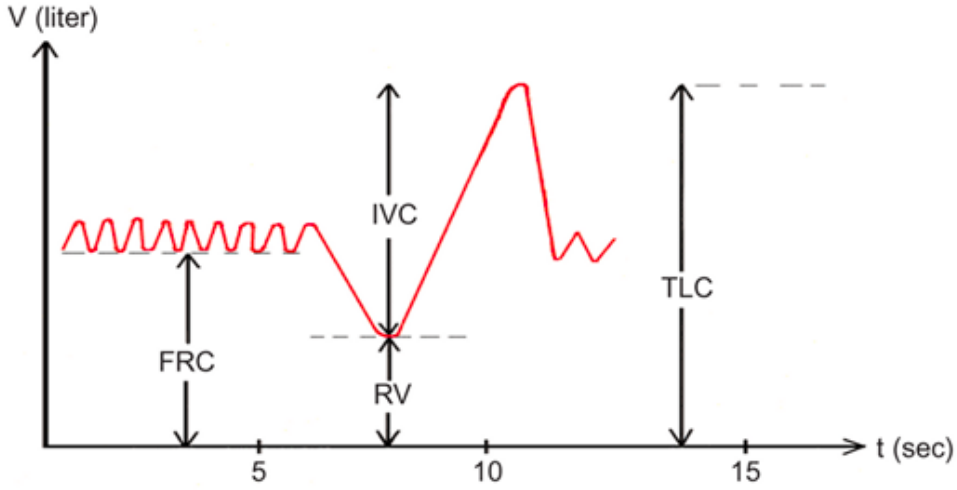
8. Amikor zihálló légzése van, reggelente súlyosabb a zihálás?

Kérjük, jelöljön meg (✓) *egy négyzetet.*

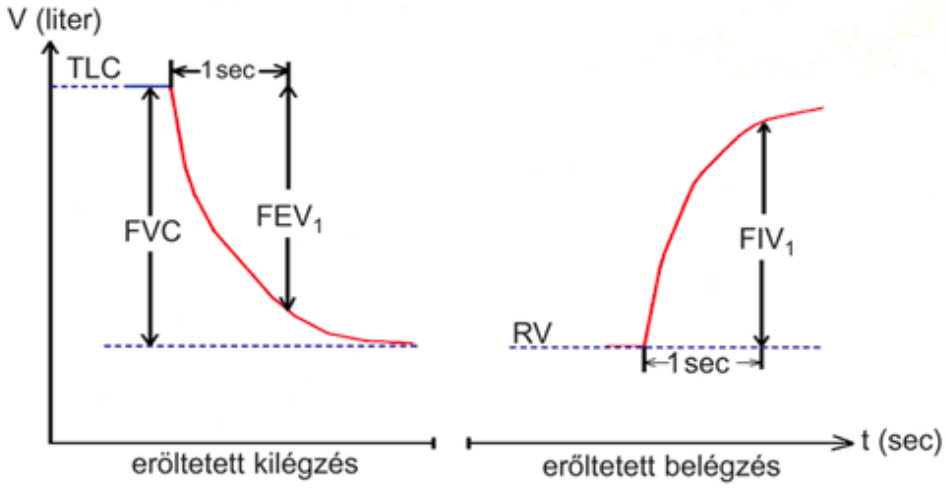
- Nem ☐
- Igen ☐

2. ábra *St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)*

teljes tüdő kapacitás (TLC), statikus vitálkapacitás (IVC)), dinamikus (**4. ábra**) (forszírozott vitálakapcitás (FVC), erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV1), Tiffeneau-index (FEV1/VC), és további paramétereket (vitálkapacitás (VC), kilégzési csúcsáramlás (PEF)). [88] Financiális és praktikus okokból végeztünk a gold-standardnak 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 súlyossági fokok meghatározása a GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) irányelve alapján történt. [89]



3. ábra *Statikus tüdőtérfogatok*



4. ábra *Dinamikus tüdőtérfogatok*

SCANOMED
NUKLEÁRIS MEDICINA KÖZPONTOK

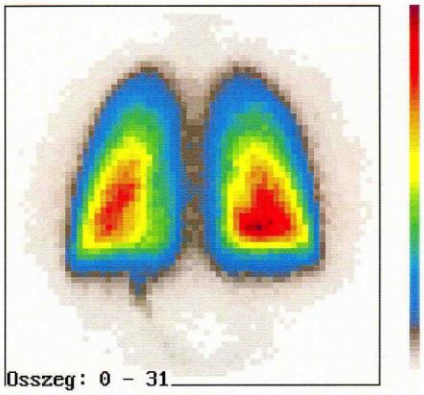
Orvosi Diagnosztikai Kutató és Oktató Kft
Debreceni Részleg
Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
Tel: 06-52-526-030

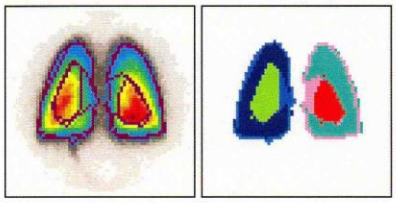
DINAMIKUS INHALÁCIÓS TÜDŐSZCINTIGRÁFIA

Név :
Beutaló : _
Tömeg : - kg

Kódszám : TD130052
Patient ID :
Szül. dátum :

NORMÁL ÉRTÉKEK		
Életkor	CT 1/2 átlag (min)	
	Bal	Jobb
6-10	36-60	34-56
10-12	40-58	51-65
12-14	62-78	64-78
20-23	78-138	76-104
40-60	40-90	46-86





Inhaláció paraméterei:

MAXIMUMIDÖ:
jobb tüdö :
bal tüdö : 1.000 min
FELEZÉSI IDÖ:
jobb tüdö : 57.041 " 1.617 min
bal tüdö : 66.471 " 2.423 min
Penetr. index:
jobb tüdö : 49.4 %
bal tüdö : 58.9 %

5. ábra *Kitöltetlen tüdőszcintigráfiás lelet*

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

A dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia során gyűjtöttük a membránlézióra utaló adatokat. Technetium-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. (**5. ábra**)

Betegeinket alcsoportokra osztottuk aszerint, hogy kaptak-e mellkast érintő irradiációt és összefüggéseket kerestünk az egyes vizsgálómódszerekkel való eredményeik között. Felmértük a bleomycin kumulatív dózisa és az egyéb kemoterápiás kezelések vizsgálómódszereinkkel való összefüggését. Vizsgálni kívántuk az irodalomban ismertetett rizikófaktorok (kor, beszűkült vesefunkció, dohányzás, bleomycin alkalmazásának módja (intravénás vagy intramuscularis), albumin, kolóniastimuláló faktorok (G-CSF)) szerepét a tüdőstátuszban.

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 genotípizálását TaqMan genotípizáló assay (Lifetechnologies) segítségével végeztük el. A TaqMan genotipizáló assay-ek lehetővé teszik, hogy a vizsgálni kívánt polimorfizmust specifikusan, nagy hatékonysággal meghatározzuk. Az assay kétféle floureszcens festékkel VIC® és FAM™ jelölt próbát tartalmaz, az egyik próba a vizsgált polimorfizmus gyakori a másik próba pedig a ritka alléljára specifikus. A genotípizáló mérés három fő lépésből áll; 1) pre-read lépés amely során az összeállított templát és reakcióelegy alap fluoreszcenciáját olvassa be a készülék, 2) amplifikációs lépés során a vizsgált polimorfizmus régiójának sokszorozása történik PCR technikával, 3) post read lépés az amplifikálódott floureszcens jelek beolvasása mintánként. A mérőműszer programja az ún. allél diszkriminációs opció

alkalmazásával meghatározza hogy a VIC® vagy a FAM™ jel sokszorozódott-e fel az amplifikáció során és floureszcens jelek arányából megadja minták genotípusát. A méréseket 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.

A genotípus eredményeket végül összehasonlítottuk az előzőekben felmért tüdőfunkciós eredményekkel, hogy megállapítsuk, hogy a BLMH A1450G SNP polymorfizmus befolyásolja-e a hosszú távú pulmonális toxicitást?

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

A dolgozatban ismertetett eredményekhez való saját hozzájárulásom a következők: a betegek tüdőfunkciós vizsgálatokra való előjegyzését és betegmintáinak gyűjtését Sápi Anikó Asszisztens Kolleganő segítségével végeztem. A betegek adatainak gyűjtését, az eredmények értékelését magam végeztem. Az eredmények értékelését Miltényi Zsófia Tanárnő és Illés Árpád Professzor Úr felügyelték. A statisztikai számításokat először Karányi Zsolt segítségével, majd magam végeztem. Az eredmények alapján írt előadásokat és közleményeket magam írtam, szövegeztem, elfogadtatásukat megszerveztem.

5. Eredmények

5.1 Betegjellemzők

Összesen 137 előzőleg kezelt HL-s beteg adatait gyűjtöttük össze és mértük fel tüdőfunkciójukat egy éves időtartam alatt. A betegek kezelése 1983-2011 között zajlott. Hetvenöt férfi (54,74%) és 62 nő (45,26%) adatait gyűjtöttük össze. A férfi/ nő arány 1,21-nek adódott. A diagnóziskor időpontjában meghatározott medián kor 29 év (16-73 év) volt. Hetvenkét (52,56%) betegnek volt korai, míg 64 betegnek (47,72%) előrehaladott stádiumú betegsége. Egy beteg stádiumáról nincs adatunk. Harmincnyolc 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 betegek (18,98%) közül 6 beteg (4,37%) részesült autológ hemopoetikus őssejttranszplantációban. A fennmaradó betegek közül egy gyermekkorában kapott OPPA-t, majd felnőttkori relapszus miatt ABVD-t. Egy beteg ABVD+DHAP+IFRT-t kapott, autológ transzplantációba nem egyezett bele. Kezelési időszaktól függően (1983-2000) elsővonalbeli kezelésként COPP/ABV-t, CVPP-t, vagy COPP–t, majd relapszus miatt lokális irradiációt kaptak, ill. CEP vagy ABVD kezelésben részesültek. A kezdetben irradiált betegek közül relapszus miatt COPP/ABV-t, ill. ABVD-t kaptak.

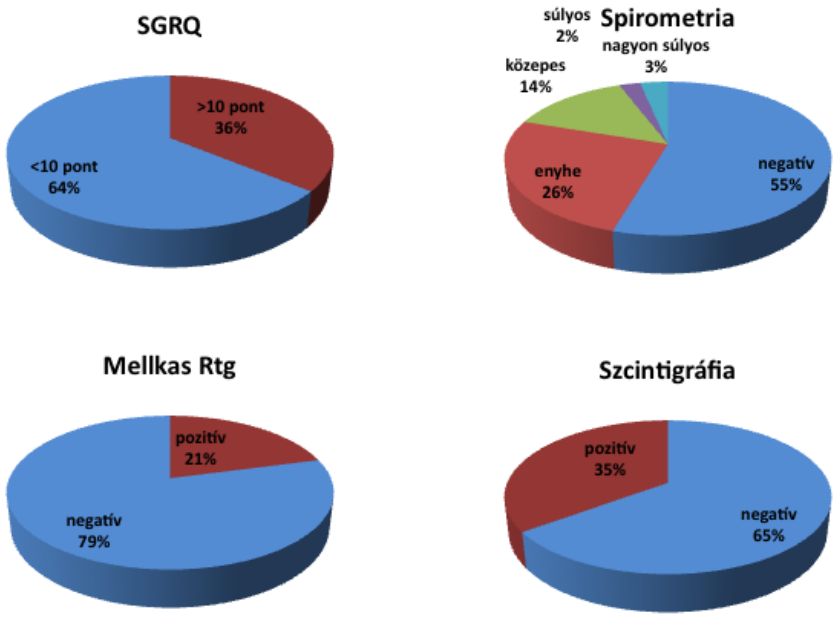
Hatvanöt beteg részesült érintett mezős irradiációban (IFRT), akik közül 46 esetben a mediastinális régió, 19 esetben pedig nem a mediastinális régió került besugarazásra. Köpeny mezős irradiációs kezelésben 20 beteg, egyéb irradiációs technikák, mint fordított Y és lokoregionális irradiációban 10 beteg részesült. A vizsgálat idején a medián diagnózis óta eltelt idő: 11 év (megoszlás: 2-30 év). További betegjellemzőket az **5. táblázatban** részletezünk.

5. táblázat *Betegjellemzők*

	Betegszám (%)				Betegszám (%)	
Összesen	137 (100%)			**Kezelési modalitás**		
Férfi	75 (54,74%)			Csak irradiáció	3 (2,19%)	
Nő	62 (45,26%)			Csak kemoterápia	42 (30,66%)	
Férfi/ nő arány	1,2096			Kombinált kezelés	92 (67,15%)	
Medián kor (év, megoszlás)	29 (16-73)			**Kemoterápia (n=134)**		
				csak első vonalbeli kezelés		
Általános tünetek				ABVD	77 (56,20%)	
A	76 (55,47%)			COPP/ABV	19 (13,87%)	
B	59 (43,01%)			CVPP	8 (5,84%)	
N/A	2 (1,46%)			egyéb	4 (2,92%)	
				relabáló/ refrakter	26 (18,98%)	
Szövettani alcsoportok						
NLPHL	4 (2,92%)			**Irradiáció (n=95)**		
cLR	10 (7,30%)			érintett mezős irradiáció		
cMC	54 (39,42%)				30 Gy	35 (25,55%)
cNS	58 (42,34%)				36 Gy	30 (2,90%)
cLD	5 (3,65%)				mediastinális	46 (33,58%)
ND	6 (4,38%)				nem-mediastinális	19 (13,87%)
				köpeny mezős irradiáció		20 (14,60%)
Stádium				egyéb		10 (7,30%)
I	8 (5,84%)	72 (52,56%)				
II	64 (46,72%)			**Kezelés óta eltelt idő**		
III	43 (31,39%)	64 (46,72%)		Medián (év, megoszlás)	11 (2-30)	
IV	21 (15,33%)					
N/A	1 (0,73%)			2-5 év	32 (23,36%)	
				6-10 év	35 (25,55%)	
Dohányzás				11-15 év	29 (21,17%)	
igen	38 (27,74%)			16-20 év	23 (16,79%)	
nem	99 (72,26%)			>20 év	18 (13,14%)	

5.2 Tüdőfunkciós eredmények

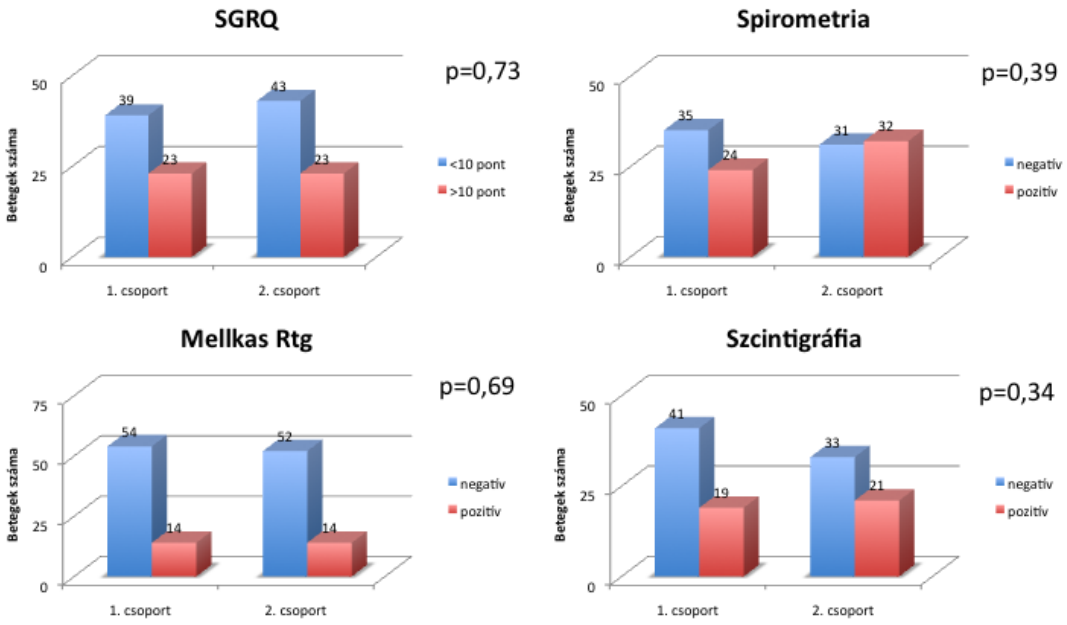
Kóros tüdőfunkciót a következő megoszlásban észleltünk vizsgálómódszer szerint (**6. ábra)**: 49 betegnek (35,77%) volt 10 feletti SGRQ pont értéke, 88-nak (64,23%) pedig alatta. Hetvenöt betegnek (54,74%) volt negatív, 36 betegnek (26,28%) enyhe, 19 betegnek (13,87%) közepes, 3 betegnek (2,19%) súlyos 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. Száznyolc betegnek (78,84%) nem volt mellkas röntgenen eltérése, míg 29 esetben (21,68%) fibrotikus árnyékok mutatkoztak. Tüdőszcintigráfia 48 beteg (35,04%) esetén mutatott membránléziót, míg 89 beteg (64,96%) esetén nem találtunk eltérést.



6. ábra *Hodgkin lymphomás betegek tüdőfunkciója St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), spirometria, mellkas röntgen és dinamikus inhalációs tüdőszcintigráfia alapján (n=137 beteg)*

5.3 Kemoterápiás ciklusok és mellkasi irradiáció tüdőfunkcióra gyakorolt hatásának vizsgálata

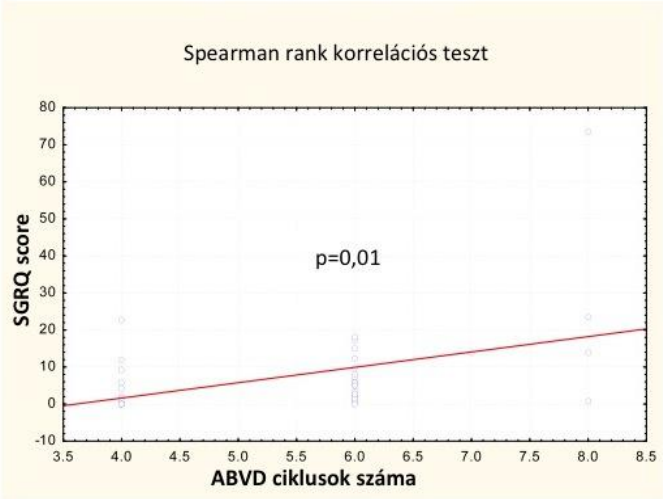
Betegeinket a továbbiakban két csoportra osztottuk: az 1. csoport (**mellkasi irradiációban részesülő betegek**) azokat a betegeket foglalta magába (n=69 beteg), akik kombinált kezelést kaptak vagy csak irradiációt, ebben az esetben az irradiáció – kemoterápiával vagy anélkül – minden esetben a mellkast érintette (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). (**7. ábra**)



7. ábra *Mellkasi irradiációban részesülő (1. csoport) és nem részesülő (2. csoport) betegek tüdőfunkciójának összehasonlítása különböző vizsgálómódszerekkel*

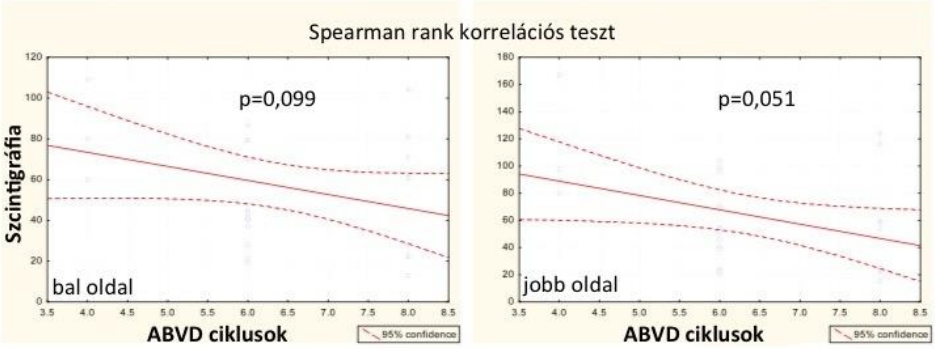
Az 1. csoportot szűkítettük azok körére, akik csak ABVD-t kaptak és mellkasi irradiációt (n=37 beteg). Ebben az esetben szignifikáns összefüggést találtunk az SGRQ total score és az ABVD ciklusok, így a bleomycin kumulatív dózisával (p=0,01). Több kemoterápiás ciklushoz, magasabb SGRQ score társult. (**8. ábra**)

Vizsgált tényezők	Betegek száma	p-érték
KT ciklusok & SGRQ	37	0,014658
KT ciklusok & spirometria	33	0,672998
KT ciklusok & mellkas Rtg	37	0,921689
KT ciklusok & szcintigráfia	33	0,204888



8. ábra *Szignifikáns összefüggés észlelhető a csak ABVD-t és mellkasi irradiációt kapó betegek SGRQ total score-ja és ABVD ciklus száma között.*

Vizsgált tényezők	Betegek száma	p-érték
KT ciklusok & SGRQ	40	0,299994
KT ciklusok & spirometria	38	0,400774
KT ciklusok & mellkas Rtg	39	0,205723
KT ciklusok & szcintigráfia	36	0,088119



9. ábra *Szoros összefüggés észlelhető a mellkasi irradiáció nélkül csak ABVD-t kapó betegek szcintigráfia eredménye és az ABVD ciklus száma között*

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. (**9. ábra**)

5.4 Tüdőfunkciót potenciálisan befolyásoló tényezők

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 szcintigráfiás eredmények rizikófaktorának bizonyult. A beteg életkora a spirometriás eredményekre volt hatással. A bleomycin dózisa szintén szignifikáns módon befolyásolta az SGRQ és szcintigráfiás eredményeket. Nem találtunk viszont összefüggést a mellkasi irradiáció és bármelyik vizsgálómódszer között. (**6. táblázat**) Minden vizsgált betegnek intakt vesefunkciója volt a kezelés megkezdése előtt, így ez nem befolyásolhatta a tüdőkárosodást.

6. táblázat *Tüdőfunkciót potenciálisan befolyásoló tényezők multivariáns analízise a csak ABVD-t kapó betegek között*

p-értékek	*SGRQ*	*Spirometria*	*Mellkas Rtg*	*Szcintigráfia (j.o.)*	*Szcintigráfia (b.o.)*
Dohányzás	**0,042**	**0,025**	0,498	**0,021**	**0,040**
Kor	0,359	**0,036**	0,130	0,115	0,129
KT-s ciklusok	**0,012**	0,609	0,316	0,066	**0,010**
Mellkasi irradiáció	0,227	0,491	0,261	0,186	0,080

5.5 Bleomycin hydroláz génpolimorfizmus vizsgálata Hodgkin lymphomás betegeinkben

Vizsgálataink kiegészítéseként, az előzőekben felmért betegeink közül 131 betegtől 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 szignifkánsan 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. További betegjellemzőket a **7. táblázatban** részletezünk.

7. táblázat *Bleomycin hydroláz génpolimorfizmus meghatározáshoz vizsgálat betegek jellemzői*

		Kontroll (bleomycin nélkül)	Összes bleomycinnel kezelt beteg	*p-érték**	Csak ABVD-vel kezelt betegek	*p-érték***
Betegszám		29	102		68	
Bleomycin dózis, mg/m² (medián, megoszlás)		0	130 (40-160)	N/A	120 (60-160)	N/A
Kor, év (medián, megoszlás)		28 (14-57)	30 (14-73)	0,871	30 (15-62)	0,143
Férfi/nő		16/13	55/47	0,764	40/28	0,740
Kezelés óta eltelt idő, év (medián, megoszlás)		28 (15-44)	10 (2-25)	<0,0001	8 (2-22)	<0,0001
Betegszám (%)						
Stádium	**korai**	16 (55,17)	52 (51,00)	0,361	43 (63,24)	0,880
	előre-haladott	13 (44,83)	50 (49,00)		25 (36,76)	
Szövettan	**NPLHL**	2 (6,90)	3 (2,94)	0,318	3 (4,41)	0,575
	cHL	27 (93,10)	99 (97,06)		65 (95,59)	
BLMH genotípus	**G/G**	5 (17,24)	10 (9,80)	0,296	6 (8,82)	0,253
	A/G	10 (34,48)	34 (33,33)		22 (32,35)	
	A/A	14 (48,28)	58 (58,86)		40 (58,82)	
Dohányosok		5 (17,24)	29 (28,43)	0,645	22 (32,35)	0,673
Mellkasi irradiáció		13 (44,83)	49 (48,04)	0,727	31 (45,49)	0,945
G-CSF használata		N/A	18 (17,65)	N/A	13 (19,12)	N/A
Kreatinin clearance, µmol/min (medián, megoszlás)		N/A	72 (47-99)	N/A	69 (45-98)	N/A

* „Összes bleomycinnel kezelt beteg” és „Kontroll” csoport összehasonlítása

** „Csak ABVD-vel kezelt betegek” és „Kontroll” csoport összehasonlítása

5.6 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 vizsgált populációban. (**8. táblázat)** Eredményeink összevethetőek voltak a BLMH A1450G SNP-nek az NCBI SNP adatbázisában található adatokéval. Az allél-frekvenciák Hardy-Weinberg equilibriumban 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 tartalamazó csoportra: A/G+G/G (45%) és a homozygóta vad típusra: A/A (55%). Ily módon összehasonlíthattuk a vad „A" és a mutált „G" allél hatását.

8. táblázat *Allél és genotípus frekvencia a vizsgált betegek körében valamint a vizsgált SNP adatai az NCBI SNP adatbázisában*

Saját adataink (n=131)

Allél gyakoriság			
	A		G
Betegek száma	188		74
%	71,8		28,2
Genotípus gyakoriság			
	A/A	A/G	G/G
Betegek száma	72	44	15
%	55,0	33,6	11,5

NCBI SNP adatbázis (rs1050565)

Allél gyakoriság			
	A		G
%	64,6		35,4
Genotípus gyakoriság			
	A/A	A/G	G/G
%	41,7	45,8	12,5

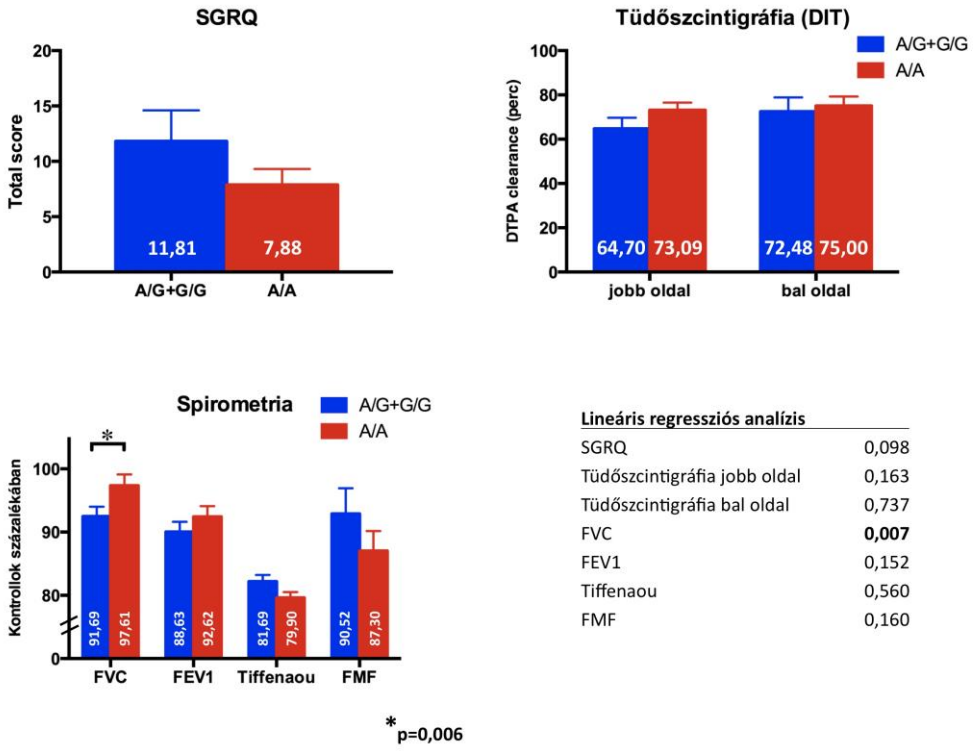
9. táblázat *A tüdőfunkciót potenciálisan befolyásoló tényezők egyenletesen oszlottak el minden csoport között.*

	Összes bleomycinnel kezelt beteg			**Csak ABVD-vel kezelt betegek**			**Kontroll (bleomycin nélkül)**		
	A/G+G/G	**A/A**	*p-érték*	**A/G+G/G**	**A/A**	*p-érték*	**A/G+G/G**	**A/A**	*p-érték*
Betegek száma	43	59		28	40		15	14	
Bleomycin dózis, mg/m² (medián, megoszlás)	140 (40-160)	130 (40-160)	0,440	140 (80-160)	130(60-160)	0,116	0	0	N/A
Medián kor, év (megoszlás)	44 (16-73)	33 (14-62)	0,967	44 (19-58)	33 (15-62)	0,653	26 (14-57)	24 (14-45)	0,756
Férfi/nő	21/22	34/25	0,424	17/11	23/17	0,792	5/9	10/4	0,158
Kezelés óta eltelt idő, év (medián, megoszlás)	9 (2-25)	7 (1-25)	0,191	9 (2-16)	7 (1-22)	0,544	30 (14-41)	35 (14-44)	0,401
Dohányosok	13 (30%)	16 (27%)	0,350	10 (36%)	12 (30%)	0,403	2 (13%)	3 (21%)	0,792
Mellkasi irradiáció	24 (56%)	25 (42%)	0,209	14 (50%)	17 (43%)	0,544	7 (47%)	6 (43%)	0,880
Kreatinin clearance, µmol/min (medián, megoszlás)	78 (47-92)	72 (48-99)	0,684	77 (45-86)	69 (48-98)	0,776	N/A	N/A	N/A
G-CSF használata	11 (26%)	6 (10%)	0,091	7 (25%)	6 (15%)	0,241	N/A	N/A	N/A

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). (**9. táblázat**)

5.7 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). (**10. ábra)**

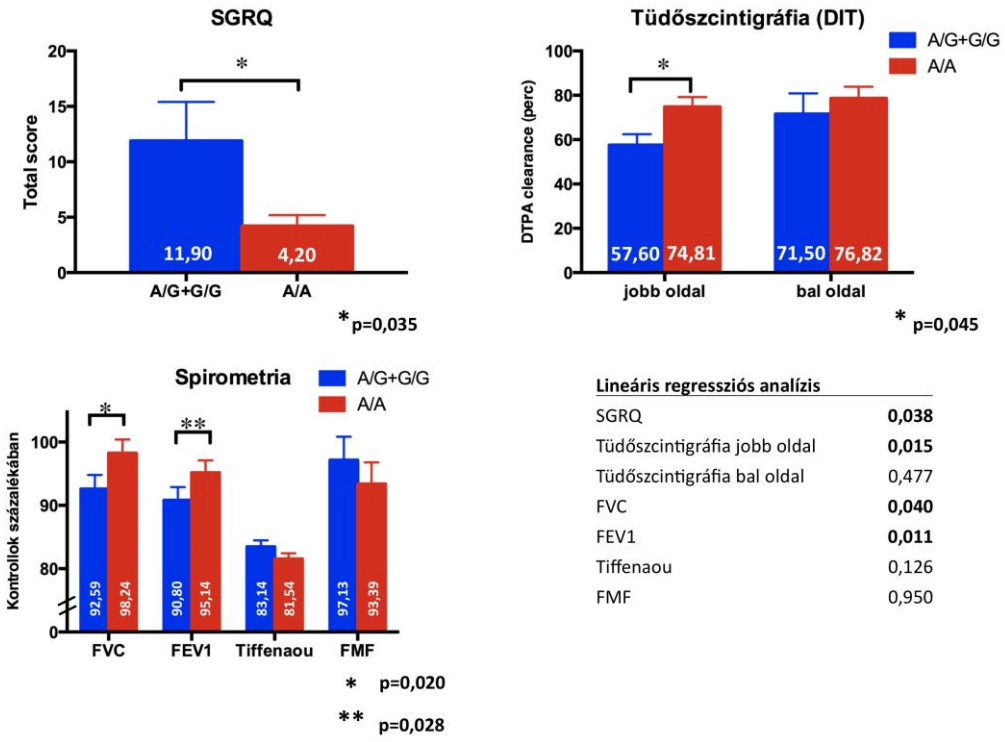


Lineáris regressziós analízis	
SGRQ	0,098
Tüdőszcintigráfia jobb oldal	0,163
Tüdőszcintigráfia bal oldal	0,737
FVC	**0,007**
FEV1	0,152
Tiffenaou	0,560
FMF	0,160

10. ábra *Bleomycin tartalmú kezelést kapó betegek (n=102) tüdőfunkciós eredményei BLMH A1450G SNP tekintetében*

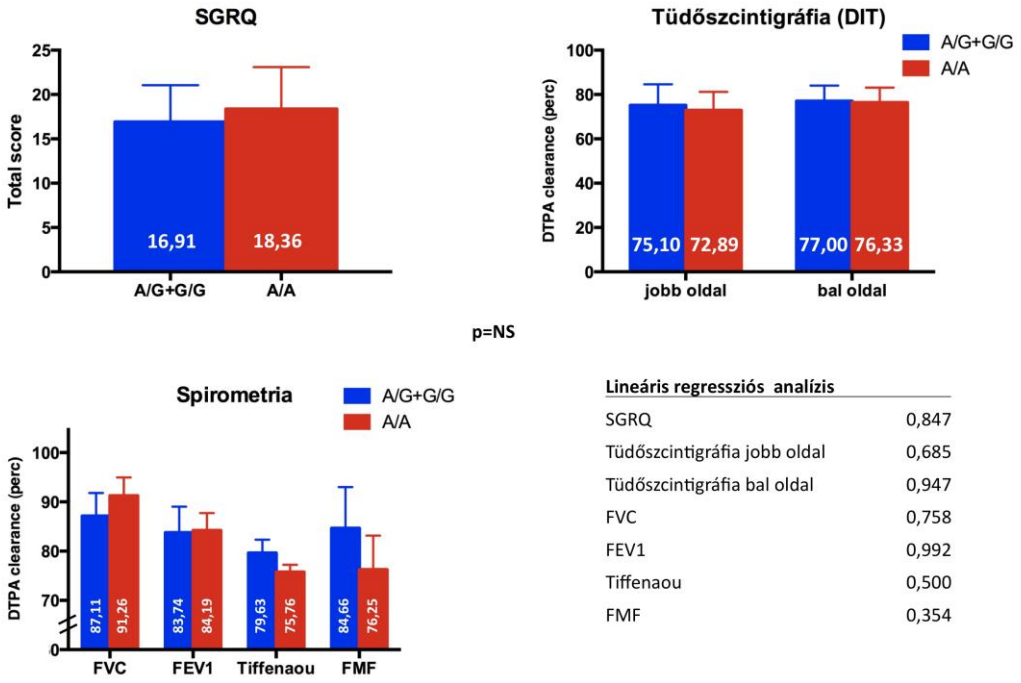
Betegeink körét a csak ABVD kezelésben részesülőkre (n=68) szűkítve, szignifikánsan kedvezőbb eredményt mutattak a vad A/A genotípussal rendelkező betegek

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 tüdőszcintigráfia 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. Lineáris regressziós analízis megerősítette az eredményeinket. (**11. ábra)**



11. ábra *Csak ABVD-t kapó betegek (n=68) tüdőfunkciós eredményei BLMH A1450G SNP tekintetében*

Kontroll csoportként azon betegek tüdőfunkciós eredményeit vizsgáltuk, akiknek a kezelése nem tartalmazott bleomycint (n=29) (olyan kemoterápiás protokoll, amely nem tartalmaz bleomycint vagy irradiáció). Ebben a csoportban nem találtunk különbséget a vad A/A genotípus és a mutáns allélt is tartalmazó A/G+G/G csoport között. (**12. ábra)**



Lineáris regressziós analízis	
SGRQ	0,847
Tüdőszcintigráfia jobb oldal	0,685
Tüdőszcintigráfia bal oldal	0,947
FVC	0,758
FEV1	0,992
Tiffenaou	0,500
FMF	0,354

12. ábra *Kontroll csoport: bleomycin tartalmú kezelést nem kapó betegek (n=29) tüdőfunkciós eredményei BLMH A1450G SNP tekintetében*

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 amilyen 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. (**13. ábra**)

A bleomycin javasolt dózisa 10 mg/m^2 intravénásan vagy intramuscularisan. A bleomycin féléletideje intravénás és intramusculáris alkalmazás esetén is nagyságrendileg egyezik. A csúcskoncentrációt azonban intramusculáris alkalmazás esetén csak az intravénás tizedének találták. [90] A felmérésben részt vett betegeink mindegyike intramuscularisan kapott bleomycint és dózisa 15 mg-ban volt maximalizálva, ezzel magyarázzuk, hogy betegeink közül mindössze egy esetben találkoztunk akut pneumonitisszel, amelyet bleomycin toxicitásnak tartottunk. Ebben az esetben a beteg kezelésének utolsó 2 ciklusából kimaradt a bleomycin, az akut szakban 1 mg/ ttkg methyl-prednisolont kapott, tünetei regrediáltak, a betegsége remisszióba került és azóta is jól van. Centrumunk túlélési adatai a nemzetközi irodalomnak megfelelnek, az őtéves túlélés a 2010-14 közti időszakban 92%-nak adódott. [91] Azt a jelenséget, hogy az ABVD-t kapott betegek vizsgálati eredményei között egyértelműbb összefüggést találtunk az összes bleomycin tartalmú kezelést kapó betegeknél, azzal magyaráztuk, hogy ezek a betegek később lettek kezelve (1999-től napjainkig), így kevesebb zavaró tényező játszhatott közre a felmérés során.

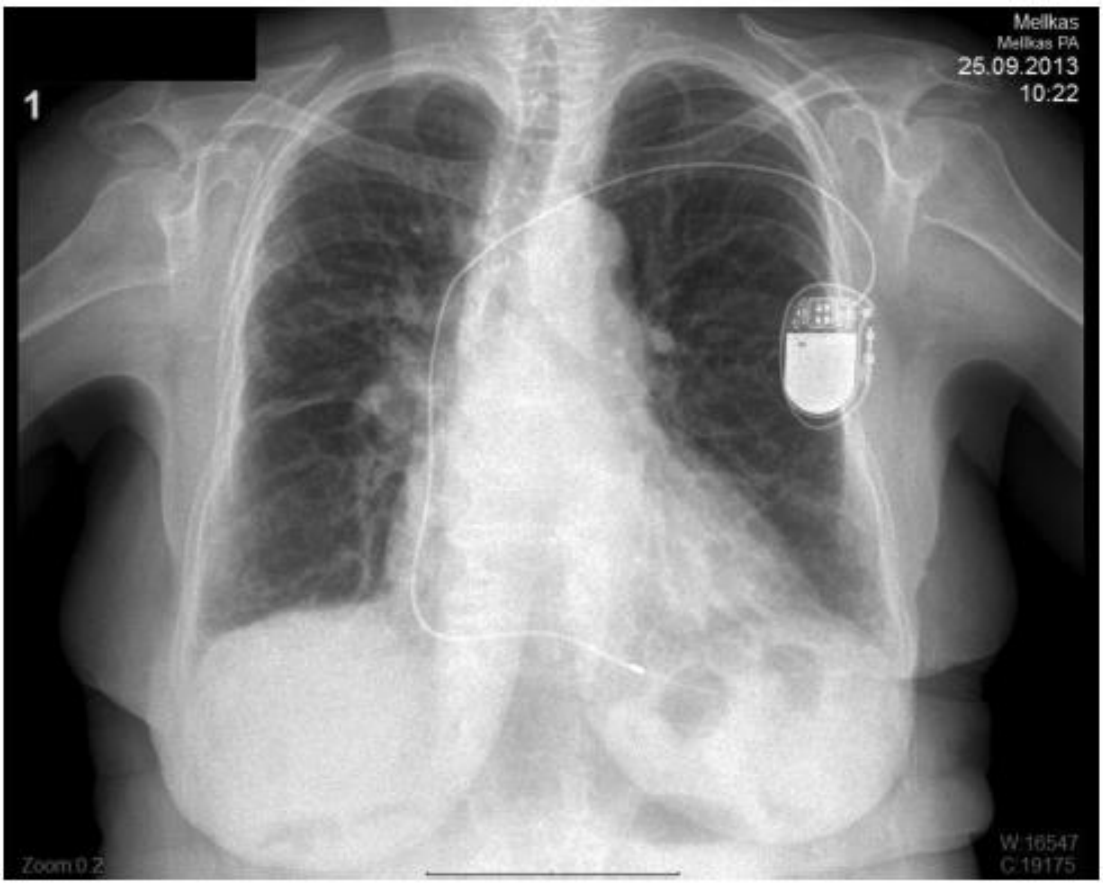
Indiai kutatók idén megjelent közleményükben az ABVD ± mediastinális irradiáció hatását vizsgálták HL-s betegek tüdőfunkciójára spirometriás és DLCO eredményeket értékelve. Azt találták, hogy a csak kemoterápiát kapók eredményei nem változtak lényegesen a kezelés előtt, alatt és után. A kombinált kezelést kapók eredményei bár romlottak a kezelés végére, de a kezelés befejeztét követő egy év múlva már az eredeti, kezelést megelőző értékre álltak vissza. [92]

Több esetet közöltek, amelyben a bleomycin okozta pulmonális toxicitás korai felismerésében a ^{18}FDG-PET/CT hasznos diagnosztikus eszköznek bizonyult. A spirometriás vizsgálatok és a konvencionális CT nem tudja azonosítani a bleomycin indukálta gyulladás metabolikus aktivitását. A ^{18}FDG-PET/CT azonban a metabolikus eltérések azonosítására is alkalmas, így képes az aktív gyulladás és a reziduális roncsolás megkülönböztetésére. A szerzők így dönthettek a szteroid kezelés korai megkezdéséről, hiszen az csak a gyulladásos fázisban hatékony, a fibrotikus fázisban már nem. [93, 94]

Brentuximab vedotin elsővonalbeli ABVD-vel való kombinációban történő vizsgálata során igazolódott bleomycinnel való additív tüdőkárosító hatása, így azt csak AVD (doxorubicin, vincristin, dacarbazin) kemoterápiával kombinációban javasolták. [95] A Német Hodgkin Lymphoma Munkacsoport (GHSG) vizsgálja a brentuximab vedotin alkalmazásának lehetőségét az eszkalált 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). [96] A brentuximab vedotin alkalmazási előiratában szintén szerepel önálló alkalmazás esetén is lehetséges tüdőtoxicitás, mint pneumonitis, interstitialis tüdőbetegség, és akut respirációs distressz szindróma (ARDS). [53] Bár ezekben az esetekben egyértelmű ok-okozati összefüggést nem találtak, a pulmonális toxicitás kockázatát nem lehetett kizárni. [97]

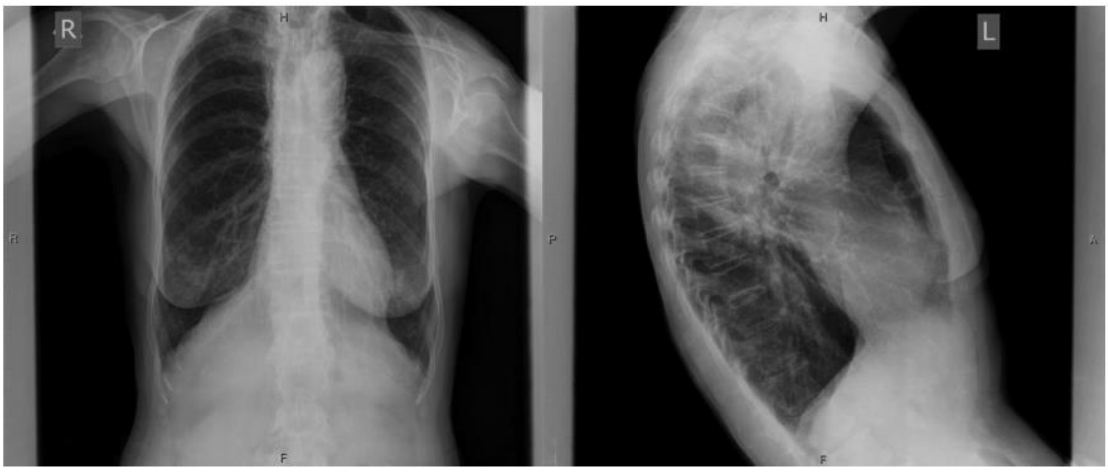
A gemcitabine önállóan vagy kombinációban való alkalmazásáról (cisplatinnal, vinorelbinnel, vinorelbinnel és ifosfamiddal, rituximabbal, transzplantációs kondícionáló kezelésként, őssejtmobilizáló kezelésként), kedvező mellékhatásprofilról és akár 70%-ot elérő válaszarányról számoltak be a refrakter/ relabáló HL betegek kezelése során. [98] Az ABVD protokoll módosításaként bleomycinnel együtt adva, ABVG (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, gemcitabin) használata esetén, a kezelt betegek 42%-nál jelentkezett akut tüdőkárosodás. [99] Hasonlóképpen a BEACOPP gemcitabinnal való módosítása, BAGCOPP-ként (bleomycin, doxorubicin, gemcitabin, cyclophosphamid, vincristin,

procarbazin, és prednison) a betegek 30%-ban okozott akut tüdő toxicitást, általában 3 ciklus kezelés után. [100] SGN-30-at (anti-CD-30 antitest) GVD protokollal (gemcitabine, vinorelbine, doxorubicin) kombinálva az esetek 7%-ban észleltek tüdőkárosodást. Az esetek zömében az FcγRIIIa gén V/F genotípusát észlelték, amit független rizikótényezőnek tartottak pulmonális toxicitás kialakulására. A vizsgált genotípusnak az antitest dependens celluláris cytoxicitás kialakításában játszott szerepe révén monoklonális antitestekre adott válaszban van szerepe. [101] Mivel a carmustin (BCNU) tartalmú protokollok szintén potenciálisan tüdőkárosító hatásúak lehetnek [102], ezért egy olasz munkacsoport fotemustinnra való cseréjét javasolja a többszörös pulmonális rizikófaktorokkal rendelkező betegek kondícionáló kezelése során (BEAM — FEAM). [103]



13. ábra *Diffúz fibrózis képe idős HL-s beteg (megelőző kezelés: 2x ABVD+4x EBVD+IFRT a mediastinumra) gondozása során készített rutin mellkas röntgenen. Légzésfunkciós vizsgálat enyhe fokú perifériás exspirációs légúti obstrukciót mutatott. Bleomycin hidraláz gén vizsgálata során a mutált génre homozygota (G/G) volt.*

A kombinált kezelések miatt napjainkban már csak az I/A stádiumú NLP HL betegek kapnak önmagában irradiációt [2] 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. [104] 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. (**14. ábra**)



14. ábra *Postirradiációs fibrosis képe középkorú HL-s beteg (kezelés: köpeny mezős irradiáció, későbbiekben relapszus miatt 6x ABVD) rutin mellkasfelvételén mko. a csúcsban és dorsalisan az arcus alatt. Légzésfunkciós vizsgálata kisfokú restriktív ventillációs zavart mutatott. Bleomycin hidraláz gén vizsgálata során a vad génre homozygotának (A/A) bizonyult.*

Mindezen mellékhatásokat tehát szerencsés lenne előre látni. 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 hydroláz gén A1450G SNP-jének polimorfizmusának hatását vizsgálták bleomycinnel kezelt tesztikuláris csíra-sejtes tumoros betegek túlélésére. A homozygóta mutált genotípusú (G/G) betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt a heterozygóta (A/G) és a homozygóta vad típushoz képes (A/A). [105] A BLMH A1450G SNP hatását egy előző tanulmány során is vizsgálták ugyanezen betegcsoporton az akut pulmonális toxicitás kialakulásának valószínűségének vonatkozásában. [106] 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.

Kínai kutatók vizsgálták a BLMH szerepét *in vitro* humán leukémia, cervix tumor és immortalizált keratinocyta sejtvonalakon, ahol azt találták, hogy a BLMH alapvetően befolyásolja a bleomycin hatását annak eliminációjának meghatározásában [107]. A caveolin-1 – melyet a bleomycin hatásának másik fontos befolyásoló tényezőjének tartottak – szerepét ebben a vizsgálatban nem tudták igazolni. A BLMH degradációja caspase dependens útvonalon történik a caspase-3 és -9 hasítása révén. [108]

Spanyol szerzők vizsgálták a BLMH polimorfizmus hatását HL-s betegek túlélésére, amellyel nem találtak összefüggést. [109] Jelen tanulmányunkban hasonló vizsgálatot nem tudtunk végezni, mivel a mintagyűjtés ideje óta eltelt rövid idő alatt túl kevés „túlélési esemény” történt, amit statisztikailag értelmezhetetlen lenne a vizsgált csoportok között.

Gyermek és fiatal felnőtt korú HL-s betegek vizsgálata során összehasonlították majdnem 2000 allél variáns jelenlétét a semmilyen vagy enyhe, ill. a súlyos tüdőmellékhatásokkal rendelkező betegek között. A NAT2, SLCO1B1, ABCC1, GSTA4, CYP11B1, SLC7A8, SLCO1B1 génpolimorfizmusainak és a vörösvértest süllyedés alapján alakítottak ki alacsony (<1,5%), és nagy (>9%) rizikójú csoportokat, a nagy rizikójú csoporton belül pedig egy >28% rizikójú csoportot is kialakítottak, retrospektíven. Arról, hogy az általunk vizsgált BLMH génpolimorfizmust bevonták-e ebbe a vizsgálatba, nincs adat. [110]

Jelen vizsgálatunkban a BLMH gén A1450G SNP polimorfizmusa szignifikáns különbségeket mutatott korábban ABVD-vel kezelt HL-s betegek hosszú távú pulmonális funkciós vizsgálatainak felmérésekor. 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 hydroláz 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 toxicitás 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 dózisú 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 [90] és leírtuk a Tanszékünkön alkalmazott 15 mg maximális dózist. Ebben az esetben tehát egy 120 mg/m^2 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.

A kezelés előtt nem történtek tüdőfunkciós vizsgálatok, azt felmenő rendszerben az újonnan felfedezésre kerülő betegek között mérjük fel. 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.

Vizsgálatunk további limitáló tényezője az, hogy nincsenek elérhető farmakokinetikai adataink az egyes genotípusú csoportokban. Mivel a bleomycin szérum szintjét a vesefunkció jelentősen befolyásolja [111], felmenő rendszerben is szeretnénk vizsgálni az egyes BLMH genotípusú betegek tüdőfunkcióit. Mivel kisebb betegszámon mutattuk be eredményeinket, érdemes lenne mindezt nagyobb betegszámon is megvizsgálni, az eredményeket ismételni. A nagyobb betegszám következménye lehetne, hogy nem kell a mutált homozygóta és a heterozygóta csoportot összevonni.

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 dózisának 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.
3. 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.
4. A BLMH gén A1450G SNP polimorfizmusa szignifikáns különbségeket mutatott korábban ABVD-vel kezelt HL-s betegek hosszú távú pulmonális funkciós vizsgálatainak felmérésekor. Eredményeink alapján felvethető a BLMH A1450G SNP polimorfizmus szerepének további vizsgálata HL-s betegek pulmonális mellékhatásai tekintetében.
5. Eredményeink klinikai gyakorlati jelentőssége 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. Összefoglalás

A Hodgkin lymphoma (HL) a nyirokrendszer daganatos megbetegedése, mely tipikus klinikai és morfológiai jellemzőkkel bír. A Hodgkin/ Reed-Sternberg (HRS) sejtek B-sejtes eredete ma már nyilvánvaló, a HL egyértelmű oka azonban továbbra sem tisztázott. A HRS sejtek patogenezisében és túlélésében az aberráns jelátviteli útvonalak és a különböző mutációk mellett a megfelelő mikrokörnyezetnek is jelentős szerepe van.

A HL a hematológia sikertörténetei közé tartozik, a kezdetben halálos betegségben szenvedők mostanra több mint 80%-a tartósan túlél. Azon relabáló/ refrakter betegek kezelése azonban – akik az autológ transzplantáció után esnek vissza – komoly kihívást jelent. 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.

A jelenleg és a közelmúltban első vonalban használt bleomycin tartalmú polikemoterápiák és a mellkast érintő IFRT potenciálisan tüdőkárosító hatású lehet. 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, míg a mellkast érintő irradiáció additív tüdőkárosító hatása nem volt igazolható.

A bleomycint inaktiváló enzim, a bleomycin hydroláz (BLMH) génjének polimorfizmusa egy lehetséges tényező lehet, amely befolyásolhatja a bleomycint kapó betegek hosszútávú tüdőfunkcióját. Jelen vizsgálatunkban a BLMH gén A1450G SNP polimorfizmusa szignifikáns különbségeket mutatott korábban ABVD-vel kezelt HL-s betegek hosszú távú pulmonális funkciós vizsgálatainak felmérésekor.

A kuratív eredményeség fenntartása mellett javasoljuk bleomycin tartalmú kemoterápiák ciklusszámának csökkentését, illetve felmerül többszörös pulmonális rizikófaktorok fennállása esetén a bleomycin helyettesítése célzott terápiás lehetőségekkel.

Tárgyszavak: Hodgkin lymphoma, brentuximab vedotin, bleomycin, mellkasi irradiáció, bleomycin hydroláz, polymorfizmus, pulmonális mellékhatások, tüdőszcintigráfia, mikorkörnyezet, pathomechanizmus, jelátviteli út

Summary

Hodgkin lymphoma is the malignant disease of the lymphatic system, which holds typical clinical and morphological features. Although the B-cell origin of Hodgkin/ Reed-Sternberg (HRS) cells is now obvious, but the explicit reason of HL is still unknown. Aberrantly activated signaling pathways, several mutations and an appropriate microenvironment have major role in the pathogenesis and survival of HRS cells.

HL represents one of the major success stories of hematology. The disease, which was fatal at the beginning, has nowadays 80% of survival rate nowadays. However, treatment of those relapsing/ refractory patients, who fail ASCT is challenging. For them anti-CD30 antibody conjugated with monomethyl auristatin E (MMAE) (brentuximab vedotin), PD-1 inhibitors and haploidentic allogenic transplantation can be the chance to survive.

Currently and recently used bleomycin containing polychemotherapy and IFRT involving the chest may cause potential pulmonary toxicity. We found long-term pulmonary toxicity to be 21-45% according to test method, and we found correlation with smoking, age, cumulative bleomycin dose, while additive worsening effect of chest irradiation couldn't be verified.

Bleomycin hydrolase (BLMH), the enzyme inactivating bleomycin may be a possible factor that can affect long-term pulmonary function of patients receiving bleomycin. In the current study BLMH gene SNP A1450G polymorphism led to significant differences in the long term follow-up pulmonary test results of ABVD-treated HL patients.

Decrease of bleomycin containing chemotherapy cycles is recommended while maintaining favourable survival rates. Bleomycin may be substituted by targeted therapeutic agents in case of multiple pulmonary risk factors.

Keywords: Hodgkin lymphoma, brentuximab vedotin, bleomycin, chest irradiation, bleomycin hydrolase, polymorphism, pulmonary toxicity, lung scintigraphy, microenvironment, pathomechanism, signaling pathway

9. Irodalomjegyzék

1. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2016;91(4):434-42. doi: 10.1002/ajh.24272.
2. Illés Á, Molnár Z. State of the art treatment of hematological diseases [Hematológiai betegségek korszerű kezelése]. Lehocky D, editor. State of the art treatment of hematological diseases [Hematológiai betegségek korszerű kezelése]. Budapest: Zafír Press; 2011. p. 285-309.
3. Men Y, Sun X, Wei D, Yu Z. Primary extranodal head and neck classical Hodgkin lymphoma: A rare clinical case report. Exp Ther Med. 2016;12(2):1007-11. Epub 2016 May 20.
4. Kalin M, Kristinsson SY, Cherif H, Lebbad M, Bjorkholm M. Fatal pneumocystis jiroveci pneumonia in ABVD-treated Hodgkin lymphoma patients. Ann Hematol. 2010;89(5):523-5. doi: 10.1007/s00277-009-0833-4. Epub 2009 Sep 19.
5. Miltényi Z, Keresztes K, Végh J, Székely G, Illés Á. What is the price of survival in Hodgkin' s lymphoma? Hematol Oncol. 2007;25(4):178-83.
6. Simon Z, Keresztes K, Miltenyi Z, Ress Z, Varoczy L, Vadasz G, Gergely L, Illes A. [Our experiences in treating patients with Hodgkin disease in the last decade]. Orv Hetil. 2007 April 15, 2007;148(15):675-82.
7. Miltenyi Z, Magyari F, Simon Z, Illes A. Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients. Tumori. 2010 July 1, 2010;96(4):594-600.
8. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin. 2016;12(10):21357.
9. http://www.onkol.hu/hu/nemzeti_rakregiszter
10. Landgren O, Caporaso NE. New aspects in descriptive, etiologic, and molecular epidemiology of Hodgkin's lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21(5):825-40.
11. Miltenyi Z, Simon Z, Payer E, Varoczy L, Gergely L, Jona A, Illes A. Changing patterns in the clinical pathological features of Hodgkin lymphoma: a report from Debrecen, Hungary. ISRN Hematol. 2011;2011:810708.(doi):10.5402/2011/810708. Epub 2011 Dec 1.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11.
13. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, Laumen H, Korbjuhn P, Anagnostopoulos I, Lammert H, Demel G, Theil J, Wirth T, Stein H. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional

immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. Blood. 2000;95(4):1443-50.

14. Schwering I, Brauninger A, Klein U, Jungnickel B, Tinguely M, Diehl V, Hansmann ML, Dalla-Favera R, Rajewsky K, Kuppers R. Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. Blood. 2003;101(4):1505-12. Epub 2002 Sep 26.

15. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R, Hansmann ML. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(23):10962-6.

16. Kuppers R. New insights in the biology of Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:328-34.(doi):10.1182/asheducation-2012.1.328.

17. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011 May 12, 2011;117(19):5019-32.

18. Aldinucci D, Celegato M, Casagrande N. Microenvironmental interactions in classical Hodgkin lymphoma and their role in promoting tumor growth, immune escape and drug resistance. Cancer Lett. 2015;21(15):00624-2.

19. Vardhana S, Younes A. The immune microenvironment in Hodgkin lymphoma: T cells, B cells, and immune checkpoints. Haematologica. 2016;101(7):794-802. doi: 10.3324/haematol.2015.132761.

20. Jona A, Szodoray P, Illes A. Immunologic pathomechanism of Hodgkin's lymphoma. Exp Hematol. 2013;41(12):995-1004. doi: 10.16/j.exphem.2013.09.014. Epub Oct 4.

21. Zheng B, Fiumara P, YV L. MEK/ERK pathway is aberrantly active in Hodgkin disease: a signaling pathway shared by CD30CD40, and RANK that regulates cell proliferation and survival. Blood. 2003;102:1019-27.

22. Thomas R, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Lancet Oncol. 2004 January 1, 2004;5(1):11-8.

23. Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, Sakai T, Hishizawa M, Tashima M, Kondo T, Ohmori K, Kurata M, Hayashi T, Uchiyama T. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. Blood. 2008 March 15, 2008;111(6):3220-4.

24. Maggio E, van den Berg A, Diepstra A, Kluiver J, Visser L, Poppema S. Chemokines, cytokines and their receptors in Hodgkin's lymphoma cell lines and tissues. Ann Oncol. 2002;13(Suppl 1):52-6.

25. Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. Curr Opin Immunol. 2007 April 1, 2007;19(2):209-16.

26. Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, Senent L, Orero MT, Remigia MJ, Muina B, Romera M, Fernandez-Munoz H, Raya JM, Fernandez-Gonzalez M, Lancharro A, Villegas C, Carlos Herrera J, Frutos L, Luis Navarro J, Una J, Igua C, Sanchez-Vano R, Cozar Mdel P, Contreras J, Sanchez-Blanco JJ, Perez-Ceballos E, Ortuno FJ. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. Am J Hematol. 2015;90(8):686-90. doi: 10.1002/ajh.24044. Epub 2015 May 28.

27. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.

28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma (version V.2.2016).

29. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998;339(21):1506-14.

30. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Crump M, Gascoyne RD, Wagner H, Jr., Stiff PJ, Cheson BD, Stewart DA, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ, Advani RH. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. Br J Haematol. 2015;171(4):530-8. doi: 10.1111/bjh.13634. Epub 2015 Sep 7.

31. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, Patti C, Loft A, Di Raimondo F, D'Amore F, Biggi A, Vitolo U, Stelitano C, Sancetta R, Trentin L, Luminari S, Iannitto E, Viviani S, Pierri I, Levis A. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol. 2007;25(24):3746-52. Epub 2007 Jul 23.

32. Lynch RC, Advani RH. Risk-Adapted Treatment of Advanced Hodgkin Lymphoma With PET-CT. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e376-85.(doi):10.14694/EDBK_159036.

33. Kostakoglu L, Cheson BD. State-of-the-Art Research on "Lymphomas: Role of Molecular Imaging for Staging, Prognostic Evaluation, and Treatment Response". Front Oncol. 2013;3:212.(doi):10.3389/fonc.2013.00212.

34. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, Meignan M, Mikhaeel GN, Loft A, Zaucha JM, Seymour JF, Hofman MS, Rigacci L, Pulsoni A, Coleman M, Dann EJ, Trentin L, Casasnovas O, Rusconi C, Brice P, Bolis S, Viviani S,

Salvi F, Luminari S, Hutchings M. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. Haematologica. 2014;99(6):1107-13. doi: 10.3324/haematol.2013.103218. Epub 2014 Mar 21.

35. Yeoh KW, Mikhaeel NG. Role of Radiotherapy in Modern Treatment of Hodgkin's Lymphoma. Adv Hematol. 2011;2011:258797.(doi):10.1155/2011/258797. Epub 2010 Oct 24.

36. Jones K, Vari F, Keane C, Crooks P, Nourse JP, Seymour LA, Gottlieb D, Ritchie D, Gill D, Gandhi MK. Serum CD163 and TARC as Disease Response Biomarkers in Classical Hodgkin Lymphoma. Clin Cancer Res. 2013 February 1, 2013;19(3):731-42.

37. Plattel WJ, van den Berg A, Visser L, van der Graaf AM, Pruim J, Vos H, Hepkema B, Diepstra A, van Imhoff GW. Plasma thymus and activation-regulated chemokine as an early response marker in classical Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2012;97(3):410-5. doi: 10.3324/haematol.2011.053199. Epub 2011 Nov 4.

38. Sauer M, Plutschow A, Jachimowicz RD, Kleefisch D, Reiners KS, Ponader S, Engert A, von Strandmann EP. Baseline serum TARC levels predict therapy outcome in patients with Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2013;88(2):113-5. doi: 10.1002/ajh.23361. Epub 2012 Dec 8.

39. Steidl C, Lee T, Shah S, Farinha P, Han G, Nayar T, Delaney A, Jones S, Iqbal J, Weisenburger D, Bast M, Rosenwald A, Muller-Hermelink H, Rimsza L, Campo E, Delabie J, Braziel R, Cook J, Tubbs R, Jaffe E, Lenz G, Connors J, Staudt L, Chan W, Gascoyne R. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010 March 11, 2010;362(10):875-85.

40. Casasnovas R-O, Mounier N, Brice P, Divine M, Morschhauser F, Gabarre J, Blay J-Y, Voillat L, Lederlin P, Stamatoullas A, Bienvenu J, Guiguet M, Intrator L, Grandjean M, Briere J, Ferme C, Salles G. Plasma Cytokine and Soluble Receptor Signature Predicts Outcome of Patients With Classical Hodgkin's Lymphoma: A Study From the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2007 May 1, 2007;25(13):1732-40.

41. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, Hoos A, Barrington SF, Armand P. Refinement of the Lugano classification response criteria for lymphoma in the era of immunomodulatory therapy. Blood. 2016;29:2016-05.

42. Liu L, Giusti F, Schaapveld M, Aleman B, Lugtenburg P, Meijnders P, Hutchings M, Lemmens V, Bogaerts J, Visser O. Survival differences between patients with Hodgkin lymphoma treated inside and outside clinical trials. A study based on the EORTC-Netherlands Cancer Registry linked data with 20 years of follow-up. Br J Haematol. 2016;21(10):14379.

43. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, Caillot D, Gaillard I, Bologna S, Ferme C, Lugtenburg PJ, Morschhauser F, Aurer I, Coiffier B, Meyer R, Seftel M, Wolf M, Glimelius B, Sureda A, Mounier N. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score >/= 3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. J Clin Oncol. 2016;34(17):2028-36. doi: 10.1200/JCO.2015.64.5648. Epub 2016 Apr 25.

44. Jiang Y, Chen Y, Huang R, Chen G. Comparison of the efficiency of ABVD versus BEACOPP for Hodgkin lymphoma treatment: a meta-analysis. Int J Hematol. 2016;104(4):413-9. doi: 10.1007/s12185-016-2080-5. Epub 2016 Aug 16.

45. Advani RH, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Robinson KS, Gascoyne RD, Wagner H, Jr., Stiff PJ, Cheson BD, Stewart DA, Gordon LI, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ. Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial. J Clin Oncol. 2015;33(17):1936-42. doi: 10.200/JCO.2014.57.8138. Epub 2015 Apr 20.

46. Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH, Villa D, Klasa R, Gerrie AS, Shenkier T, Scott DW, Gascoyne RD, Slack GW, Parsons C, Morris J, Pickles T, Connors JM, Savage KJ. Evaluation of the Risk of Relapse in Classical Hodgkin Lymphoma at Event-Free Survival Time Points and Survival Comparison With the General Population in British Columbia. J Clin Oncol. 2016;34(21):2493-500. doi: 10.1200/JCO.2015.65.4194. Epub 2016 Jun 6.

47. Pinto A, Corradini P, Mussetti A, Zinzani PL. Recurrent Hodgkin lymphoma: toward a new definition of candidates for autologous stem cell transplant in the era of positron emission tomography scan and novel agents. Leuk Lymphoma. 2015;56(7):1969-74. doi: 10.3109/10428194.2014.981174. Epub 2014 Dec 4.

48. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. Blood. 2016;127(3):287-95. doi: 10.1182/blood-2015-10-671826. Epub 2015 Nov 17.

49. Illes A, Jona A, Miltenyi Z. Brentuximab vedotin for treating Hodgkin's lymphoma: an analysis of pharmacology and clinical efficacy. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11(3):451-9. doi: 10.1517/17425255.2015.1007950. Epub 2015 Feb 2.

50. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattry D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(4):311-9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087. Epub 2014 Dec 6.

51. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, Snyder ES, Ricart AD, Balakumaran A, Rose S, Moskowitz CH. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. J Clin Oncol. 2016;27.

52. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, Chhabra S, Fenske TS, Freytes C, Gale RP, Ganguly S, Hertzberg M, Klyuchnikov E, Lazarus HM, Olsson R, Perales MA, Rezvani A, Riches M, Saad A, Slavin S, Smith SM, Sureda A, Yared J, Ciurea S, Armand P, Salit R, Bolanos-Meade J, Hamadani M. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. Blood. 2016;127(7):938-47. doi: 10.1182/blood-2015-09-671834. Epub 2015 Dec 15.

53. Brentuximab vedotin alkalmazási előírás http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf.

54. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, Rejniak SX, Gordon KA, DeBlanc R, Toki BE, Law CL, Doronina SO, Siegall CB, Senter PD, Wahl AF. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. Blood. 2003;102(4):1458-65. Epub 2003 Apr 24.

55. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, Sanderson RJ, Benjamin DR, Sievers EL, Senter PD, Alley SC. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. Clin Cancer Res. 2010;16(3):888-97. doi: 10.1158/078-0432.CCR-09-2069. Epub 10 Jan 19.

56. Ansell SM, Horwitz SM, Engert A, Khan KD, Lin T, Strair R, Keler T, Graziano R, Blanset D, Yellin M, Fischkoff S, Assad A, Borchmann P. Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(19):2764-9. Epub 007 May 21.

57. Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, Rosenblatt JD, Brice P, Bartlett NL, Bosly A, Pinter-Brown L, Kennedy D, Sievers EL, Gopal AK. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. Br J Haematol. 2009;146(2):171-9. doi: 10.1111/j.365-2141.009.07740.x. Epub 2009 May 19.

58. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010;363(19):1812-21. doi: 10.056/NEJMoa1002965.

59. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de Vos S, Forero-Torres A, Moskowitz CH, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Kennedy DA, Sievers EL, Chen R. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's

lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183-9. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410. Epub 2012 Mar 26.

60. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385(9980):1853-62. doi: 10.016/S0140-6736(15)60165-9. Epub 2015 Mar 19.

61. Younes A, Connors JM, Park SI, Fanale M, O'Meara MM, Hunder NN, Huebner D, Ansell SM. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. Lancet Oncol. 2013;14(13):1348-56. doi: 10.016/S470-2045(13)70501-1. Epub 2013 Nov 15.

62. Connors JM, Ansell S, Park SI, Fanale MA, Younes A. Brentuximab Vedotin Combined with ABVD or AVD for Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: Long Term Outcomes. Blood. 2014 December 6, 2014;124(21):292.

63. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, Schoder H, Barr PM, Caron P, Chiu A, Constine LS, Drullinsky P, Friedberg JW, Gerecitano JF, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Jacob AG, Matasar MJ, McArthur GN, McCall SJ, Moskowitz AJ, Noy A, Palomba ML, Portlock CS, Straus DJ, VanderEls N, Verwys SL, Yang J, Younes A, Zelenetz AD, Zhang Z, Moskowitz CH. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. Blood. 2016;128(11):1458-64. doi: 10.182/blood-2016-03-703470. Epub 2016 Jul 25.

64. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV, Bordoni RE, Friedberg JW, Sharman JP, Palanca-Wessels MC, Wang Y, Yasenchak CA. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. Blood. 2015;126(26):2798-804. doi: 10.1182/blood-2015-06-644336. Epub 2015 Sep 16.

65. Sawas A, Connors JM, Kuruvilla JG, Rojas C, Lichtenstein R, Neylon E, Lichtenstein E, Deng C, Amengual JE, Villa D, Crump M, O'Connor OA. The Combination of Brentuximab Vedotin (Bv) and Bendamustine (B) Demonstrates Marked Activity in Heavily Treated Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (HL) and Anaplastic Large T-Cell Lymphoma (ALCL): Results of an International Multi Center Phase I/II Experience. Blood. 2015 December 3, 2015;126(23):586.

66. LaCasce A, Bociek RG, Matous J, Sawas A, Caimi P, Ansell SM, Islas-Ohlmayer M, Cheung E, Agura E, Behler C, Crosswell H, Vose JM, Josephson N, Advani R. Brentuximab

Vedotin in Combination with Bendamustine for Patients with Hodgkin Lymphoma who are Relapsed or Refractory after Frontline Therapy. Blood. 2014 December 6, 2014;124(21):293-.
67. Moskowitz A, Schoder H, Gerecitano JF, Hamlin P, Horwitz SM, Matasar MJ, Keskinyan VS, McCall S, Noy A, Palomba ML, Portlock CS, Straus DJ, Yahalom J, Younes A, Zelenetz AD, Moskowitz CH. FDG-PET Adapted Sequential Therapy With Brentuximab Vedotin and Augmented ICE Followed By Autologous Stem Cell Transplant For Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. Blood. 2013 November 15, 2013;122(21):2099-.
68. Gandhi M, Ma S, Smith SM, Nabhan C, Evens AM, Winter JN, Gordon LI, Petrich AM. Brentuximab Vedotin (BV) Plus Rituximab (R) As Frontline Therapy for Patients (Pts) with Epstein Barr Virus (EBV)+ and/or CD30+ Lymphoma: Phase I Results of an Ongoing Phase I-II Study. Blood. 2014 December 6, 2014;124(21):3096-.
69. Michallet A-S, Guillermin Y, Deau B, Lebras L, Harel S, Amorin S, Reynes C, Salles G, Subtil F, Brice P. Sequential combination of gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin and brentuximab as a bridge regimen to transplant in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Haematologica. 2015 July 1, 2015;100(7):e269-71.
70. Forero-Torres A, Holkova B, Sharman JP, Friedberg JW, Berkowitz MJ, Fintel W, Chen R, Boccia RV, Saleh M, Josephson N, Palanca-Wessels MC, Yasenchak CA. Brentuximab Vedotin Monotherapy and in Combination with Dacarbazine in Frontline Treatment of Hodgkin Lymphoma in Patients Aged 60 Years and Above: Interim Results of a Phase 2 Study. Blood. 2014 December 6, 2014;124(21):294-.
71. Umezawa H, Maeda K, Takeuchi T, Okami Y. New antibiotics, bleomycin A and B. J Antibiot (Tokyo). 1966;19(5):200-9.
72. Ferrando AA, Velasco G, Campo E, Lopez-Otin C. Cloning and expression analysis of human bleomycin hydrolase, a cysteine proteinase involved in chemotherapy resistance. Cancer Res. 1996;56(8):1746-50.
73. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. Chest. 2001;120(2):617-24.
74. Froudarakis M, Hatzimichael E, Kyriazopoulou L, Lagos K, Pappas P, Tzakos AG, Karavasilis V, Daliani D, Papandreou C, Briasoulis E. Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(1):90-100. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.003. Epub 3 Jan 9.
75. Jona A, Illes A, Szemes K, Miltenyi Z. [Pulmonary alterations in Hodgkin lymphoma]. Orv Hetil. 2016;157(5):163-73. doi: 10.1556/650.2016.30351.
76. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. Clin Chest Med. 1990 Mar;11(1):1-20.
77. Macann A, Bredenfeld H, Muller RP, Diehl V, Engert A, Eich HT. Radiotherapy does not influence the severe pulmonary toxicity observed with the administration of gemcitabine and bleomycin in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated with

the BAGCOPP regimen: a report by the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jan 1;70(1):161-5.

78. Matthews JH. Pulmonary toxicity of ABVD chemotherapy and G-CSF in Hodgkin's disease: possible synergy. Lancet. 1993 Oct 16;342(8877):988.

79. Saxman SB, Nichols CR, Einhorn LH. Pulmonary toxicity in patients with advanced-stage germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating factor. Chest. 1997 Mar;111(3):657-60.

80. Carnevale-Schianca F, Gallo S, Rota-Scalabrini D, Sangiolo D, Fizzotti M, Caravelli D, Capaldi A, Anselmetti G, Palesandro E, D'Ambrosio L, Coha V, Obert R, Aglietta M, Grignani G. Complete Resolution of Life-Threatening Bleomycin-Induced Pneumonitis After Treatment With Imatinib Mesylate in a Patient With Hodgkin's Lymphoma: Hope for Severe Chemotherapy-Induced Toxicity? J Clin Oncol. 2011 August 20, 2011;29(24):e691-3.

81. Koh E, Sun A, Tran T, Tsang R, Pintilie M, Hodgson D, Wells W, Heaton R, Gospodarowicz M. Clinical dose-volume histogram analysis in predicting radiation pneumonitis in Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 September 1, 2006;66(1):223-8.

82. Koldamova RP, Lefterov IM, Gadjeva VG, Lazo JS. Essential binding and functional domains of human bleomycin hydrolase. Biochemistry. 1998;37(8):2282-90.

83. Morris G, Mistry JS, Jani JP, Mignano JE, Sebti SM, Lazo JS. Neutralization of bleomycin hydrolase by an epitope-specific antibody. Mol Pharmacol. 1992;42(1):57-62.

84. Bromme D, Rossi AB, Smeekens SP, Anderson DC, Payan DG. Human bleomycin hydrolase: molecular cloning, sequencing, functional expression, and enzymatic characterization. Biochemistry. 1996;35(21):6706-14.

85. Tuimala J, Szekely G, Gundy S, Hirvonen A, Norppa H. Genetic polymorphisms of DNA repair and xenobiotic-metabolizing enzymes: role in mutagen sensitivity. Carcinogenesis. 2002 June 1, 2002;23(6):1003-8.

86. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. Journal of Clinical Oncology. 1989 November 1, 1989;7(11):1630-6.

87. Jones PW, Quirk FH, CM B. The St George' s Respiratory Questionnaire. Respir Med. 1991;85(Suppl B):25-31.

88. Tabularium pulmonologiae http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tkt/tabularium-pulmonologiae/ch13.html.

89. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2013. http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnisis-management.pdf. .

90. Oken MM, Crooke ST, Elson MK, Strong JE, Shafer RB. Pharmacokinetics of bleomycin after im administration in man. Cancer Treat Rep. 1981;65(5-6):485-9.

91. Pinczés L, Miltényi Z, Jóna Á, Magyari F, Husi K, Illés Á. How the epidemiology of Hodgkin lymphoma changed in Debrecen, Hungary. Arch Med Res. 2016;4(6):1-13.

92. Guner SI, Yanmaz MT, Selvi A, Usul C. Chemotherapy and Radiation Induced Pulmonary Dysfunction in Hodgkin Lymphoma Patients. Indian J Hematol Blood Transfus. 2016;32(4):431-6. Epub 2015 Nov 14.

93. Morikawa M, Demura Y, Mizuno S, Ameshima S, Ishizaki T, Okazawa H. FDG positron emission tomography imaging of drug-induced pneumonitis. Ann Nucl Med. 2008 May 1, 2008;22(4):335-8.

94. Buchler T, Bomanji J, Lee SM. FDG-PET in bleomycin-induced pneumonitis following ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease-a useful tool for monitoring pulmonary toxicity and disease activity. Haematologica. 2007 November 1, 2007;92(11):e120-1.

95. Ansell SM, Connors JM, Park SI, O'Meara MM, Younes A. Frontline Therapy with Brentuximab Vedotin Combined with ABVD or AVD in Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Hodgkin Lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012 November 16, 2012;120(21):798-.

96. Borchmann P, Eichenauer DA, Plutschow A, Kreissl S, Fuchs M, Soekler M, Engel N, Meissner J, Mathas S, Behringer K, Dietlein M, Kobe C, Diehl V, Engert A. Targeted Beacopp Variants In Patients With Newly Diagnosed Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Interim Results Of a Randomized Phase II Study. Blood. 2013 October 21, 2013;122(21):4344-.

97. Sabet Y, Ramirez S, Rosell Cespedes E, Rensoli Velasquez M, Porres-Munoz M, Gaur S, Figueroa-Casas JB, Porres-Aguilar M. Severe Acute Pulmonary Toxicity Associated with Brentuximab in a Patient with Refractory Hodgkin's Lymphoma. Case Rep Pulmonol. 2016;2016:2359437.(doi):10.1155/2016/2359437. Epub 2016 Apr 17.

98. Oki Y, Younes A. Current role of gemcitabine in the treatment of Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2008 May 1, 2008;49(5):883-9.

99. Friedberg J, Neuberg D, Kim H, Miyata S, McCauley M, Fisher D, Takvorian T, Canellos G. Gemcitabine added to doxorubicin, bleomycin, and vinblastine for the treatment of de novo Hodgkin disease: unacceptable acute pulmonary toxicity. Cancer. 2003 September 1, 2003;98(5):978-82.

100. Bredenfeld H, Franklin J, Nogova L, Josting A, Fries S, Mailander V, Oertel J, Diehl V, Engert A. Severe Pulmonary Toxicity in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Disease Treated With a Modified Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone, and Gemcitabine (BEACOPP) Regimen Is Probably Related to the

Combination of Gemcitabine and Bleomycin: A Report of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2004 June 15, 2004;22(12):2424-9.

101. Blum KA, Jung S-H, Johnson JL, Lin TS, Hsi ED, Lucas DM, Byrd JC, Cheson BD, Bartlett NL, Cancer ft, Leukemia Group B. Serious pulmonary toxicity in patients with Hodgkin's lymphoma with SGN-30, gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin is associated with an Fc{gamma}RIIIa-158 V/F polymorphism. Ann Onc. 2010 November 1, 2010;21(11):2246-54.

102. Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A, Caldera D, Martinelli G, Vitulo P, Malcovati L, Nascimbene C, Varettoni M, Volpini E, Klersy C, Bernasconi C. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2000;25(3):309-13.

103. Musso M, Messina G, Di Renzo N, Di Carlo P, Vitolo U, Scalone R, Marcacci G, Scalzulli PR, Moscato T, Matera R, Crescimanno A, Santarone S, Orciuolo E, Merenda A, Pavone V, Pastore D, Donnarumma D, Carella AM, Ciochetto C, Cascavilla N, Mele A, Lanza F, Di Nicola M, Bonizzoni E, Pinto A. Improved outcome of patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma with a new fotemustine-based high-dose chemotherapy regimen. Br J Haematol. 2015;12(10):13803.

104. Ng AK, Li S, Neuberg D, Chi R, Fisher DC, Silver B, Mauch PM. A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. Ann Onc. 2008 October 1, 2008;19(10):1754-8.

105. de Haas EC, Zwart N, Meijer C, Nuver J, Boezen HM, Suurmeijer AJH, Hoekstra HJ, van der Steege G, Sleijfer DT, Gietema JA. Variation in Bleomycin Hydrolase Gene Is Associated With Reduced Survival After Chemotherapy for Testicular Germ Cell Cancer. J Clin Oncol. 2008 April 10, 2008;26(11):1817-23.

106. Nuver J, Lutke Holzik MF, van Zweeden M, Hoekstra HJ, Meijer C, Suurmeijer AJ, Groen HJ, Hofstra RM, Sluiter WJ, Groen H, Sleijfer DT, Gietema JA. Genetic variation in the bleomycin hydrolase gene and bleomycin-induced pulmonary toxicity in germ cell cancer patients. Pharmacogenet Genomics. 2005;15(6):399-405.

107. Chen J, Chen Y, He Q. Action of bleomycin is affected by bleomycin hydrolase but not by caveolin-1. Int J Oncol. 2012;41(6):2245-52. doi: 10.3892/ijo.2012.1668. Epub 2012 Oct 16.

108. Chen Y, Xu R, Chen J, Li X, He Q. Cleavage of bleomycin hydrolase by caspase-3 during apoptosis. Oncol Rep. 2013;30(2):939-44. doi: 10.3892/or.2013.484. Epub May 23.

109. Altes A, Pare L, Esquirol A, Xicoy B, Ramila E, Vicente L, Lopez R, Orriols J, Vall-llovera F, Sanchez-Gonzalez B, del Rio E, Sureda A, Paez D, Baiget M. Pharmacogenetic

analysis in the treatment of Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013;54(8):1706-12. doi: 10.3109/10428194.2012.752080. Epub 2013 Feb 1.

110. Karns R, Sarangdhar M, Aronow B, Basu M, Schwartz CL, Kelly KM, Friedman DL, Perentesis JP. Pharmacogenomic prediction of treatment-induced severe lung toxicity in Hodgkin lymphoma (HL). J Clin Oncol. 2016;34(suppl; abstr 7522).

111. Dorr R. Bleomycin pharmacology: mechanism of action and resistance, and clinical pharmacokinetics. Semin Oncol. 1992 April 1, 1992;19(2 Suppl 5):3-8.

10. 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 Sápi 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

DEBRECENI EGYETEM KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR

További közlemények

5. Simon, Z., Barna, S., Miltényi, Z., Husi, K., Magyari, 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.**, Magyari, 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.**, Magyari, 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 mikrokörnyezet 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 betegségre 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 alapjául szolgáló közleményekre): 11,372

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

Debrecen, 2017.03.17.