

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Pinczés László Imre

**Megfigyelések Hodgkin lymphomában: a késői relapsus és
az autoimmun cytopeniák klinikai szerepe**

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022.

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Megfigyelések Hodgkin lymphomában: a késői relapsus és az autoimmun cytopeniák klinikai szerepe

Dr. Pinczés László Imre

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022.

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	3
Rövidítések jegyzéke.....	4
1. Bevezetés.....	7
2. Irodalmi áttekintés.....	8
2.1. Patogenezis.....	8
2.2. Szövettani altípusok.....	10
2.3. Klinikai jellemzők.....	12
2.4. Diagnózis.....	13
2.5. Kezelés.....	18
3. Célkitűzések.....	21
4. Betegek és módszerek.....	22
5. Eredmények.....	24
5.1. A Hodgkin lymphoma késői relapsusa.....	24
5.1.1. Betegjellemzők a Hodgkin lymphoma késői relapsusának vizsgálata során.....	24
5.1.2. A késői relapsusra hajlamosító tényezők.....	24
5.1.3. A késői relapsus kimenetelét befolyásoló tényezők.....	28
5.2. A Hodgkin lymphoma és az autoimmun cytopeniák társulása.....	30
5.2.1. Betegjellemzők a Hodgkin lymphoma és az autoimmun cytopeniák társulása során.....	30
5.2.2. Az autoimmun cytopeniák klinikai jelentősége.....	33
5.2.3. A Hodgkin lymphomához társuló autoimmun cytopeniák kezelése.....	34
5.2.4. Az autoimmun cytopeniákkal társuló és azoktól független Hodgkin lymphomás betegek összehasonlítása.....	34
5.2.5. A Hodgkin lymphomával asszociált autoimmun cytopeniák vizsgálata a kialakulásuk idejűsége alapján.....	34
5.2.6. A Hodgkin lymphomával asszociált autoimmun cytopeniák kimenetele.....	35
6. Megbeszélés.....	36
7. Új megállapítások.....	45
8. Összefoglalás.....	46
9. Summary.....	47
10. Irodalomjegyzék.....	48
11. Tárgyszavak.....	55
12. Köszönetnyilvánítás.....	56
13. Közlemények.....	57
14. Függelék.....	60

Rövidítések jegyzéke

Rövidítés	Definíció
¹⁸ F ¹⁸ FDG-PET/CT	18-fluoro-deoxyglükóz pozitron emissziós és komputer tomográfia
ABVD	doxorubicin, bleomycin, vinblastin és dacarbazin tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
AHSCT	autológ haemopoieticus csontvelői őssejt transzplantáció
AICP	autoimmun cytopenia
AIDS	szerezett immunhiányos szindróma
AIHA	autoimmun hemolyticus anaemia
AINP	autoimmun neutropenia
AITP	autoimmun thrombocytopenia
ALPS	autoimmun lymphoproliferatív szindróma
BEACOPP	bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristin, procarbazine és prednisone tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
bHCG	béta humán chorialis gonadotropin hormon
BV	brentuximab vedotin
cHL	klasszikus Hodgkin lymphoma
cLD	lymphocytá-szegény szövettani altípus
CLL	krónikus lymphoid leukemia
cLR	lymphocytá-gazdag szövettani altípus
cMC	kevert sejtes szövettani altípus
CMV	cytomegalovírus
cNS	nodularis sclerosis szövettani altípus
COPP	cyclophosphamide, vincristin, procarbazine, prednisone tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
COPP/ABV	cyclophosphamide, vincristin, procarbazine, prednisone / doxorubicin, bleomycin, dacarbazin tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
ctDNS	keringő tumor DNS
DHAP	dexamethasone, cytarabine, cisplatin tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
EBER	Epstein–Barr vírus által kódolt kisméretű RNS

EBV	Epstein-Barr vírus
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
FFS	kudarcentes túlélés
GHSG	German Hodgkin Study Group
HIV	Humán immundeficiencia vírus
HL	Hodgkin lymphoma
HL-AICP	autoimmun cytopeniával társuló Hodgkin lymphoma
HL-AIHA	autoimmun hemolyticus anaemiával társuló Hodgkin lymphoma
HL-AINP	autoimmun neutropeniával társuló Hodgkin lymphoma
HL-AITP	autoimmun thrombocytopeniával társuló Hodgkin lymphoma
HRS-sejt	Hodgkin- és Reed-Sternberg sejt
ICE	ifosfamide, carboplatin, etoposide tartalmú kombinált kemoterápiás protokoll
IL	interleukin
IPS	International Prognostic Score
JAK2	Janus kináz 2
L	liter
LDH	laktát dehidrogenáz enzim
L&H-sejt	lymphocyta/histiocyta sejt
LMP	látens membrán protein
LR-HL	a Hodgkin lymphoma késői relapsusa
ND	nem differenciálható
NF κ B	nukleáris faktor κ B
NK-sejt	természetes ölüsejt
NLPHL	nodularis lymphocyta predominans Hodgkin lymphoma
OR	odds ratio, összesített kockázat
OS	teljes túlélés
PD-1	programozott sejthalál 1 jelátviteli útvonal
PFS	progressziómentes túlélés
R/R HL	refrakter és relabáló Hodgkin lymphoma

REL	REL Proto-Onkogén, NF-KB alegység
STAT6	Szignál Transzducer és Transzkripció Aktivátor 6
T-AIBL	angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma
TARC	tyhmus és aktiváció-regulált kemokin
TCR	T-sejt receptor
TNF	tumor nekrosis faktor
TP53	tumor protein P53
WHO	Egészségügyi Világszervezet

1. Bevezetés

A Hodgkin lymphoma (HL) monoklonális B-sejt eredetű malignus lymphoproliferatív kórkép, mely a daganatos megbetegedések 1%-áért felelős világviszonylatban [1]. A HL leggyakrabban fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodás formájában jelentkezik, melynek típusos lokalizációja a nyaki-, supraclavicularis-, mediastinalis nyirokrégiók területe, ritkábban az infradiaphragmaticus régió nyirokszövetei.

A HL hazai incidenciája nőknél 1,0-1,3/100 000 fő, férfiaknál 1,7-2,6/1000 000 fő, mely a nemzetközi adatokhoz viszonyítva átlagosnak számít. Országosan évente 150-200 új esettel számolhatunk, miközben a fejlődő kezelési stratégiáknak köszönhetően a betegség prevalenciája emelkedik. Klinikánkon évente 20-30 új beteg kezelését kezdjük meg.

A HL kettő, klinikai viselkedésében és patogenezisében egyaránt különböző csoportra osztható. A klasszikus HL (cHL) négy szövettani altípust foglal magában (kevert sejtes - cMC, nodularis sclerosis - cNS, lymphocyta-szegény - cLD és lymphocyta-gazdag - cLR), melyek mindegyikében CD30 és/vagy CD15 antigén-pozitivitás figyelhető meg, B-sejt markereket elvéve expresszálnak és klonálisan átrendezett immunoglobulin-génjeik inaktívak. Ezzel szemben a nodularis lymphocyta predominans kórforma (NLPHL) B-sejtekre jellemző felszíni markereket (CD19, CD20) hordoz, mutált immunoglobulin génjei funkcióképesek.

A HL-t a tumorszövetben előforduló daganatos sejtek alacsony száma és aránya (kb. 1%) teszi sajátossá. A kóros sejteket bőséges, immun- és stromasejtekből, ezen belül T- és B-lymphocytákból, eozinofilekből, macrophagokból és fibroblastokból álló mikrokörnyezet, valamint változó mértékű fibrosis veszi körül. A mikrokörnyezet által fenntartott niche, a tumorszövetben megjelenő immunsejtek által nagy mennyiségben termelt cytokinek és kemokinek által mediált jelátviteli útvonalak hozzájárulnak a HL sajátos klinikumához és a társuló, változatos immunológiai eltérésekhez, például az autoimmun cytopeniák kialakulásához.

A modern rizikó- és válaszadaptált kezelési módszereknek köszönhetően a HL napjainkra egy igen jól gyógyítható betegséggé vált. Az alkalmazott kezelési modalitások mellett a betegek akár 80-90%-a komplett remisszióba kerül, melyet 10 éven át megtartva gyógyultnak tekinthetők [2]. A betegek 10%-ánál azonban már a kezelés során, vagy az azt követő 90 napon belül progressziót tapasztalunk (primer refrakter betegség), további kb. 20%-uk pedig az elsődleges kezelést követően relabál. A primeren refrakter és relabáló (R/R) HL-s betegek kezelése továbbra is jelentős kihívást jelent. Ma már ezekben az esetekben a nagy dózisú

kemoterápia, a brentuximab-vedotin, az immun checkpoint gátló kezelések és az autológ haemopoieticus csontvelői őssejt transzplantáció (AHSCT) a betegek 70%-ában gyógyuláshoz vezet. Speciális csoportot jelentenek azok, akiknél késői relapsus (>5 évvel a diagnózis után) alakul ki. A rendelkezésre álló, kevés irodalmi adat arra utal, hogy esetükben az elsővonalbeli kezelési protokollok ismétlése hatékony lehet [3].

Mivel a HL elsősorban a fiatal, munkaképes korosztály megbetegedése, társadalmi jelentősége túlmutat előfordulási gyakoriságán, így kiemelt figyelmet érdemelnek a betegség ritka, ám a kórlefolymást mind rövid-, mind hosszútávon befolyásoló szövődményei is. Mindezekre tekintettel úgy véljük, hogy a HL-s betegek túlélésének javításában kulcsfontosságú lépés lehet már a diagnózist követő kiemelése azoknak, akik korai- vagy késői relapsusra hajlamosak, illetve akiknek esete autoimmun cytopeniával társul. Ezáltal már a kezdetektől speciális figyelmet, szükség esetén agresszívabb kezelést igényelhetnek. Ehhez új, megbízható prognosztikai markerek azonosítása szükséges.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Patogenezis

A HL jellegzetes tumorsejtjeinek monoklonális, preapoptotikus, germinális B-sejt eredete ma már ismert, ám a betegség kialakulásának oka egyértelműen nem tisztázott [4]. A rendelkezésünkre álló adatok alapján a HL patogenezisében genetikai, immunológiai és környezeti okok önálló, vagy együttes hatása állhat. Ez magában foglalja az autokrin és parakrin szignalizáció hibáit, illetve a tumorelles immunválasz gátlását, az úgynevezett „immun escape” mechanizmus jelenségét is.

A HL tumorsejtjei ritkán rendelkeznek aneuploiditást okozó, kromoszóma-szintű cytogenetikai eltéréssel, előfordulnak azonban kromoszómakarok amplifikációi (2p, 9p, 16p, 17q) és deléciói (13q, 6q, 11q), illetve gyakoriak a gének funkciónyerésével (REL Proto-Onkogén, nukleáris faktor κ B alegység - REL, Janus kináz 2 - JAK2, Szignál Transzducer és Transzkripciós Aktivátor 6 - STAT6) vagy funkcióvesztésével (nukleáris faktor κ B - NF κ B, tumor nekrozis faktor - TNF, tumor protein P53 - TP53) járó kópiaszám-variációk, melyek hozzájárulnak a tumorsejtek megváltozott növekedéséhez, differenciálódásához, túlélési tulajdonságaihoz és atípusos morfológiájához [5–7].

Kiemelt jelentőséggel bír cHL-ban a 9p24.1 kromoszómális régió amplifikáció, mely a programozott sejthalál (PD-1) ligandok overexpressziójához vezet a Hodgkin- és Reed-Sternberg (HRS) sejtek felszínén, leggyakrabban cNS szövettani altípusban [8]. A PD-1 által szabályozott jelátviteli útvonal feladata az egészséges immunválasz során a T-sejtek túlzott aktivációjának szabályozása, ezáltal a szövetkárosodás korlátozása, az immuntolerancia fenntartása, valamint az autoimmun betegségek és a túlzott allergiás reakciók megelőzése. A PD-1 receptor az aktivált T-sejteken, regulatorikus T-sejteken, természetes ölősejteken (NK-sejtek) és makrofágokon fejeződik ki [9,10]. A PD-1 receptor két ligandja (PD-L1 és PD-L2) közül a PD-L1 nagymértékben expresszálódik a HRS sejteken. A ligand kötődése a PD-1 receptorhoz keresztkötést hoz létre a T-sejt receptor (TCR) – antigén komplexszel, melyen keresztül a T-sejtek aktivációját és proliferációját gátló jelátviteli útvonalak aktiválódnak, ezzel az immunválasz átmeneti gátlását okozzák [11]. A PD-1 ligandok overexpressziója a HRS sejtek felszínén összességében egy olyan mikrokörnyezet kialakulását segíti, mely a cytotoxikus T-sejtek kimerüléséhez vezet, ezáltal a HRS sejtek túlélését segíti. A 9p24.1 kromoszómális régió (a PD-L1 és PD-L2 kromoszómális lókusznak) génamplifikációja vagy poliszómiája a fehérjeexpresszió kópiaszám-függő növekedését okozza [12]. Emellett a 9p kromoszómaamplikon szinte mindig tartalmazza a JAK2-t kódoló génszakaszt, amelynek terméke közvetett módon tovább növeli a HRS sejtek PD-1 ligand expresszióját [13]. A HRS sejtek proliferációját és túlélését támogató mikrokörnyezet létrejöttéhez a tumorsejtek által termelt, autokrin és parakrin módon ható cytokinek és kemokinek is hozzájárulnak. Kiemelt jelentőségű az interleukin (IL)- 13 és IL-4 szerepe, melyek az NFκB útvonal konstitutív aktivációját okozva járulnak hozzá a tumorgenezishez. Az NFκB által szabályozott proinflammatorikus cytokinek és anti-apoptotikus faktorok elősegítik a tumorsejtek proliferációját, csökkentik az apoptózis mértékét, és olyan cytokinek expresszióját indukálják, amelyek elősegítik az immunsejtek mikrokörnyezetbe vándorlását [14]. Szintén az NFκB útvonal kóros aktiválásán keresztül hatnak a TNF receptorcsalád membránfehérjéi (pl. CD30, CD40, CD95), melyeket nagy számban expresszálnak a HRS sejtek. Endogén okokra utal továbbá a HL-s betegek ikertestvér-vizsgálata, mely során az egypetéjű ikrek körében a HL előfordulásának valószínűsége százszoros volt a kétpetéjű ikrek kockázatához viszonyítva [15].

Az immunológiai tényezők jelentőségére utal a HL-s betegek körében megfigyelhető celluláris immunhiány és immunszabályozási zavar, mely nem csak az aktívan kezelt vagy relabáló esetekben, hanem a gyógyult betegeknél is élethosszig kimutatható [16]. Ez a jelenség nem csak kíséri, feltételezhetően meg is előzi a betegséget, szerepet játszik a HL

patogenezisében. Erre azok az irodalmi adatok utalnak, melyek szerint a HL gyakoribb különböző öröklött (autoimmun lymphoproliferatív szindróma - ALPS) és szerzett (szervtranszplantációt követő tartós immunszuppresszív kezelés, szerzett immunhiányos szindróma - AIDS, szisztémás autoimmun kórképek) immunhiányos állapotokban [17–19]. A familiáris esetek irodalmi ritkaságnak számítanak.

Külön kiemelendő környezeti tényezőnek tekintjük az Epstein-Barr vírust (EBV), mely világszerte elterjedt, ubiquiter kórokozóként a populáció közel 90%-át megfertőzi élete során [20]. Szeroepidemiológiai vizsgálatok szerint a primer fertőzés a rosszabb életkörülményekkel és higiéniai lehetőségekkel rendelkező, fejlődő országokban már kisgyermekkorban bekövetkezhet. A HL patogenezisében betöltött szerepére a HRS sejtekben olykor megfigyelhető virális genom és az általuk expresszált, EBV-re specifikus látens membrán proteinek (LMP1 és LMP2) jelenléte utal. A primer fertőzést követően a vírus látens állapotba kerül a B-sejtekben, ám a virális génekről átíródó fehérjék által kialakított onkogén potenciálnak köszönhetően, az NF κ B jelátviteli útvonal szabályozásán keresztül képes a nyugvó B-sejtek malignus transzformációjára [21,22]. Az EBV fertőzés ráadásul fokozza a már említett PD-L1 ligandok expresszióját a HRS sejteken, mely által a T-sejt aktiváció és proliferáció mérséklődik, ezáltal hozzájárul az immun-escape jelenség fenntartásához [23].

2.2. Szöveti altípusok

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2016-os lymphoma klasszifikációja a HL-t továbbra is két, klinikai viselkedésében és patogenezisében egyaránt különböző alcsoportra, a klasszikus Hodgkin lymphomára és a nodularis lymphocytá predománns Hodgkin lymphomára választja szét [24]. A cHL további négy szövettani alcsoportra, kevert sejt, nodularis sclerosis, lymphocytá-szegény és lymphocytá-gazdag szövettani variánsra osztható.

A cHL mikroszkópos képét az infiltrált nyirokcsomó mindössze 1-2%-át kitevő daganatos, apoptózissal szemben rezisztens, mononukleáris HRS-sejtek, valamint a T- és B-lymphocytákból, histiocytákból, eosinophilekből és plazmasejtekből álló, bőséges reaktív sejt háttér teszi sajátossá. A HRS sejtek centrum germinativum eredetű B-lymphocytákból származnak, melyek az érés során átalakulnak, elvesztik normál B-sejt fenotípusukat, illetve a meghatározó immunglobulinok és transzkripciós faktorok expressziójának képességét, ugyanakkor más lymphopoieticus sejtekre jellemző sejtfelszíni markerek és azok transzkripcióját szabályozó citokinek kóros készletét jelenítik meg. A HRS-sejtek nem felelnek

meg a normál B-sejtek fejlődésének egyetlen azonosított szakaszának sem. Mindössze 20-40%-uk mutat CD20-pozitivitást, a CD79a expresszió ennél is ritkább. Ezzel szemben általában CD30 és/vagy CD15 antigén-pozitivitás figyelhető meg, klonálisan átrendezett immunglobulin-génjeik inaktívak.

A cHL-es betegek több, mint 70%-a cNS szövettani altípussal rendelkezik, melynek mikroszkópos képét a jellegzetes HRS-sejtek mellett fibrosis dominálja. További 20-25%-uk cMC variánssal jelentkezik, melynek szövettani képére a T- és B-lymphocytákban, eosinophilekben, granulocytákban, histiocytákban, plazma- és hízósejtekben gazdag, úgynevezett kevert sejtes mikrokörnyezet és a fibrosis hiánya jellemző. AIDS-es és rossz szocioökonómiai körülmények közül érkező betegekben nagyobb arányban fordul elő, EBV-vel való társulása gyakori. A cHL-es betegeknek mindössze 3-5%-a szenved cLR-ben, melyre a lymphocytákban gazdag mikrokörnyezet és a nodularis növekedési mintázat jellemző. A cHL legritkább altípusa, a cLD HRS-sejtekben gazdag, diffúz fibrosis és a reaktív lymphocyták hiánya jellemzi.

Az NPLPHL altípus daganatos sejtjei „popcorn” vagy lymphocyta/histiocyta (L&H) néven ismertek, B-sejt markereket (CD19, CD20, CD79a) expresszálnak, immunglobulin génjeik egy ongoing szomatikus mutáció talaján intaktak és funkcióképesek, ezáltal folyamatos antigén szelekciós hatás alatt állnak.

Előfordul, hogy a szövettani alcsoportot nem sikerül meghatározni (ND), vagy átmeneti jegyek észlelhetők a HL és a diffúz nagy B-sejtes lymphoma között (*1. táblázat*).

Hodgkin lymphoma
Nodularis lymphocyta predomináns Hodgkin lymphoma
Klasszikus Hodgkin lymphoma
Kevert sejtes
Nodularis sclerosis
Lymphocyta-gazdag
Lymphocyta-szegény
Nem osztályozható
Érett B-sejtes neoplazmák
B-sejtes lymphoma, nem osztályozható, a diffúz nagy B-sejtes lymphoma és a klasszikus Hodgkin lymphoma közötti átmeneti jellemzőkkel

1. táblázat. A Hodgkin lymphoma szövettani altípusai, a 2016-os, Egészségügyi Világszervezet (WHO) általi klasszifikáció alapján

2.3. Klinikai jellemzők

A HL minden kontinensen előfordul, bár Ázsiában gyakorisága elmarad a világ többi részétől. Átlagos előfordulási gyakorisága 2-5/100 000 fő/év, magyarországi incidenciája átlagosnak mondható (2-3/100 000 fő/év). A HL szövettani altípusainak aránya és a betegek kor szerinti megoszlása különböző az eltérő szocioökonómiai státusszal rendelkező országokban és földrajzi területeken [25]. A fejlődő országok nagykorú populációját unimodális életkor szerinti megoszlás jellemzi, fiatal felnőttkori (20-29 év) csúccsal és a cMC altípus magas incidenciájával. A fejlett ipari országok bimodalitást mutató eloszlási görbével jellemezhetők, fiatal felnőttkori (20-29 év) és középkori (50-59 év) csúcsokkal, valamint jelentős cNS dominanciával. Ezek az epidemiológiai jellemzők folyamatosan, évtizedes távlatokban mérhető ütemben változnak [26]. A 2000-es évek óta a fejlett ipari országokban tapasztalható bimodális korgörbe jellemzi a magyar betegeket [27,28].

A betegek döntő többsége fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodást észlelve jelentkezik orvosnál, közel felük ekkor panaszmentes. Előfordulhat a máj és a lép megnagyobbodása, az extranodalis megjelenés viszont ritka. Gyakori, általános kísérő tünetek a láz, az éjszakai izzadás és a testtömeg 10%-át meghaladó fogyás, melyeket a zajló malignus sejtproliferáció által megnövelt metabolikus igény és a mikroköznyezet által termelt citokinek és kemokinek következményeinek tekintünk, összefoglaló néven „B-tüneteknek” nevezünk. A láz gyakran unduláló menetű, melyet HL esetén Pel-Ebstein szerzői néven is említünk. Ritka, de említésre méltó tünet még a kénzó bőrviszketés, illetve az alkoholfogyasztást követő nyirokcsomó-fájdalom, az ún. „whiskey-tünet”. Laboratóriumi eltérésként fokozott vörösvértest-süllyedés, leukocytosis, lymphopenia, anaemia, thrombocytopenia, hypalbuminaemia és LDH-emelkedés fordulnak elő. Az észlelt vérkép-eltérések leggyakoribb okaként az alapbetegség csontvelői infiltratioja miatt kialakuló, ún. „kiszorításos” vérképzés, illetve a lymphoproliferatio és immunológiai eltérések szövődményeként jelentkező autoimmun cytopeniák (AICP) szerepelnek.

A HL-ra elsősorban lymphogen terjedés jellemző, a primer nyirokrégióval szomszédos területek válnak érintetté progresszió során. Hematogen terjedés is előfordul, ám a véráramban észlelt HRS-sejtek extrém ritkaságnak számítanak, leukémiás vérképpel gyakorlatilag nem találkozunk [29]. A rekesz feletti megjelenés gyakoribb, típusos hely a bal cervicalis régió, illetve a mediastinalis megjelenés. Utóbbi jellemzően cNS-ben fordul elő, cMC esetén a hasüregi érintettség szokványos. A lymphadenomegalia általi kompressziós tünetek változatos

klinikai képet eredményezhetnek (vena cava superior szindróma, idegi kompresszió, Horner-szindróma, paraparesis, akár paraplegia, alsó végtagi lymphoedema), melyek miatt előfordul, hogy a HL-s betegek első észlelése a társszakmák által történik.

Az AICP-k, nevezetesen az autoimmun hemolyticus anaemia (AIHA), az autoimmun thrombocytopenia (AITP) és az autoimmun neutropenia (AINP) gyakran kísérik a lymphoproliferatív betegségek klinikai lefolyását. Ezeknek a cytopeniáknak az előfordulási gyakorisága nagyban függ a lymphoproliferatív betegség szövettani altípusától, leggyakrabban krónikus lymphoid leukemiában (CLL) és angioimmunoblasztos T-sejtes lymphomában (T-AIBL) jelentkezik [30–32]. Az AICP-k és a HL társulása a betegség ritka szövődménye, mely a korábbi irodalmi adatok alapján a betegek 0,5-4,2%-ánál fordul elő [33–36].

Az AICP-eket vagy paraneoplasztikus cytokin-felszabadulás vagy a vér alakos elemei ellen irányuló autoimmun válasz és következményes autoantitest-termelés váltja ki. Ezek az események a HL és az immunrendszer sejtjei közötti állandó, prominens kapcsolat kóros következményeinek tekinthetők [37]. Az EBV etiológiai szerepe a HL kialakulásában és a kapcsolódó autoimmun eseményekben vita tárgyát képezi, de a kísérleti és klinikai kutatások a vírus patogén szerepére utalhatnak [22]. A HRS sejtek gyakran hordozzák az EBV monoklonális vírusgenomját a cMC és a cLD szövettani altípusok esetében, míg a cNS és cLR altípusokban, illetve NLPHL-ben ritkábban mutatható ki a virális szekvencia [38]. A T-sejtek diszfunkciója is lehetséges magyarázatnak tűnik az autoimmun eseményekre, amely a T-sejtek és a malignus HRS sejtek közötti állandó interakciókból származhat [39].

Eddigi ismereteink szerint az AIHA-val (HL-AIHA), AITP-vel (HL-AITP) és AINP-vel (HL-AINP) társuló HL-s betegek sajátos betegségprofíllal és klinikopatológiai jellemzőkkel rendelkezhetnek. A HL-s betegeknél kialakuló autoimmun cytopeniák (HL-AICP) előfordulási gyakoriságáról és klinikai jellemzőiről szerzett ismereteink azonban főként esetközléseken alapulnak [36]. Az elmúlt évtizedekben egyetlen szisztematikus kohorsz-vizsgálat született a témában [40]. A HL-asszociált AICP-k teljes túlélésre gyakorolt hatása továbbra sem tisztázott.

2.4. Diagnózis

A HL diagnózisa a nyirokcsomóból vagy egyéb érintett szövetből származó minta komplex patológiai feldolgozásán, morfológiai, immunhisztokémiai és akár molekuláris genetikai vizsgálatán alapszik. A percutan core biopszia alternatív eljárásaként alkalmazható,

amennyiben a minta kellően nagy mennyiségű szövetet tartalmaz, az aspirációs cytologiai mintavétel azonban nem elfogadható. A HL szövettani diagnózisa a HRS- vagy L&H-sejtek jelenlétének igazolásán és a típusos sejtekből felépülő mikrokörnyezet meglétének alapszik. Különböző HRS-sejtváltozatok (mononuclearis és necroticus formák, lacunaris sejtek) a szövettani altípusok azonosításában hasznosak. A HL szövettani diagnózisának nehézségei a HRS-sejtek (cHL) vagy LP-sejtek (NLPHL) alacsony számából, illetve az immunreaktív mikrokörnyezet és a stromalis elváltozások bőségéből adódhatnak. A formalinban rögzített, paraffinba ágyazott mintából a sejtmorfológiát hematoxilin-eozin festéssel, a daganatsejtek és a mikrokörnyezeti háttér fenotípusát pedig immunhisztokémiai festéssel határozzák meg. Az alapvető vizsgálandó markerek közé a CD3, CD15, CD20, CD21, CD30, CD45, CD57, CD79A, PD-1, a Pax-5, az EBV kódoló régiója (EBER) és az EBV (LMP1) tartozik. Korlátozott erőforrások esetén a CD15, CD20, CD30 és EBER élvez elsőbbséget.

A HL diagnózisának biopsziával történő megerősítését standard stádiumbeosztásnak kell követnie, beleértve a teljes körű fizikális vizsgálatot, a lokális vagy szisztémás tünetek gondos rögzítését, illetve lehetőség szerint teljes test ¹⁸F-fluoro-deoxyglükóz pozitron emissziós tomográfias (¹⁸FDG-PET/CT) vizsgálatot. A csontvelőbiopszia és a stádium-meghatározó laparotomia már csak történelmi jelentőségű, szerepüket a ¹⁸FDG-PET/CT vizsgálat teljes mértékben helyettesíti [41]. A kezdeti állapot rögzítése (staging) a későbbi terápiás válasz lemérése miatt is kulcsszerepet tölt be, mivel összehasonlítási alapul szolgál az interim és restaging vizsgálatok számára, ezáltal pontosabbá teszi a HL válaszadaptált kezelését.

A szövettani mintavétellel párhuzamosan, a differenciáldiagnosztikai kérdések tisztázása szempontjából hasznos vérkémiai vizsgálatok a máj- és vesefunkciós paraméterek, vörösvértest-süllyedés, vírusszerológia (HIV, Hepatitis panel, EBV, CMV), béta-2-mikroglobulin, illetve fertilis korú nőknél a béta humán chorialis gonadotropin hormon (βHCG).

A szövettani diagnózist követő stádiummeghatározás során a módosított Ann Arbori, ún. Lugano klasszifikációt alkalmazzuk (2. táblázat). A nyirokrégiók érintettsége mellett további osztályozási alapul szolgál a B-tünetek (láz; testtömeg 10%-át meghaladó, 6 hónapon belül bekövetkező fogyás; éjszakai izzadás) hiánya vagy jelenléte, illetve a nagy („bulky”) tumortömeg, mely a mediastinum esetén definíció szerint a mellkasi harántátmérő harmadát, vagy 10 cm-t meghaladó nyirokcsomó konglomerátumot jelenti.

I. stádium	Egyetlen nyirokcsomó-régió (pl. nyaki, axillaris, inguinalis) vagy nyirokstruktúra (pl. lép, thymus, Waldeyer-gyűrű) érintettsége
II. stádium	Kettő vagy több nyirokcsomó-régió és/vagy nyirokstruktúra érintettség a rekeszizom azonos oldalán
III. stádium	A rekeszizom mindkét oldalán fellépő nyirokcsomó-régió és/vagy nyirokstruktúra érintettség
IV. stádium	Diffúz vagy disszeminált betegség, egy vagy több extranodális szerv érintettségével, mely nem közvetlen ráterjedésből fakad
A vagy B jelölés	A B-tünetek hiányát (A) vagy jelenlétét (B) rögzítő paraméter
X jelölés	Egy összefüggő nodalis érintettség, mely a 10 cm-t vagy a thoracalis gerincszakasz szintjében a mellkas haránt átmérőjének $\frac{1}{3}$ -t meghaladja (bulky betegség)

2. táblázat. A módosított Ann-Arbor beosztás (Lugano klasszifikáció)

A HL-s betegek stádiumbeosztásán alapuló, a kezelési stratégia megtervezése céljából történő alcsoportokba sorolására kétféle megközelítés alakult ki. A Észak-Amerikában honos gyakorlat szerint a betegek korai/limitált (I-II. stádium, B-tünetek és bulky betegség nélkül) vagy előrehaladott (II/B, II/AX, illetve III-IV. stádium) betegségprofíllal rendelkeznek. Az Európában honos, háromlépcsős besorolás az előrehaladott HL mellett korai kedvező és korai kedvezőtlen stádiumú betegeket különít el, különböző prognosztikai rizikófaktorok jelenléte vagy hiánya alapján. Ezek a kockázati tényezők a különböző szervezeteknél (European Organization for the Research and Treatment of Cancer – EORTC, German Hodgkin Study Group – GHSg) némileg eltérnek, ennek részleteit az 3.táblázat tartalmazza.

A. European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Stádium / Rizikófaktor	I/A, I/B	II/A	II/B	III/A, III/B	IV/A, IV/B
Nincs	Korai kedvező stádium			Előrehaladott stádium	
≥ 4 nyirokrégió érintettsége	Korai kedvezőtlen stádium				
„A” és We ≥ 50 „B” és We ≥ 30					
Életkor ≥ 50 év					
Mediastinalis bulky*					

B. German Hodgkin Study Group (GHSg)

Stádium / Rizikófaktor	I/A, I/B	II/A	II/B	III/A, III/B	IV/A, IV/B
Nincs	Korai stádium			Előrehaladott stádium	
≥ 3 nyirokrégió érintettsége	Intermediér stádium				
„A” és We ≥ 50 „B” és We ≥ 30					
Extranodalis érintettség	Előrehaladott stádium				
Mediastinalis bulky*					

3. táblázat. A European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) [A], illetve a German Hodgkin Study Group (GHSg) [B] prognosztikai besorolása Hodgkin lymphomában

*A mediastinalis bulky definíciója az EORTC szerint a csontos mellkas Th5-6 szintjében mért haránt átmérőjének $\geq 35\%$ -át, míg a GHSg szerint a csontos mellkas legnagyobb haránt átmérőjének $\geq 1/3$ -át meghaladó nyirokcsomó konglomerátum

We = vörösvértest-süllyedés [mm/h]

Előrehaladott stádiumú HL-ban, 1998-ban, 1618 beteg bevonásával került kidolgozásra az International Prognostic Score (IPS), mely hét független tényezőt azonosított, amelyek additív módon jelezték előre a kudarcmentes túlélést (FFS) [42]. Ezek, a betegek biológiai állapotát és betegségük aktivitását közvetetten jelző markerek a 45 évet meghaladó életkor, a férfi nem, a IV. stádium, az anaemia (hemoglobinszám $<105 \text{ g/L}$), a leukocytosis (fehérvérsejtszám $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$), a lymphocytopenia (abszolút lymphocytaszám $< 0,6 \times 10^9/\text{L}$ vagy relatív lymphocytarány $< 8\%$) és a hypalbuminaemia. Minden egyes kockázati tényező jelenléte 7-8%-kal csökkentette a FFS arányát, és az IPS megbízhatóan azonosította azon betegek csoportját, akiknek körében a hosszú távú FFS nem haladta meg az 50%-ot. Azóta több tanulmány is validálta az IPS pontosságát és prediktív értékét, ám az anthracyclinek korszakában a kockázati csoportok közötti különbségek mérséklődni látszanak [43]. Érdekes módon, a 4-et elérő vagy meghaladó IPS-sel rendelkező betegek esetében is viszonylag nagy, általában 60%-ot meghaladó, hosszú távú FFS, progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) érhető el. A közelmúltban szakértői csoportok egy módosított, három paraméteren (életkor, stádium és hemoglobinszám) alapuló IPS-t, az úgynevezett „IPS-3”-t javasoltak, amely a klasszikus pontrendszerénél egyszerűbb és potenciálisan pontosabb módon képes megkülönböztetni az eltérő prognózisú betegcsoportokat [44].

Napjainkban kiemelt figyelem övezi különböző biológiai markerek (tyhmus és aktiváció-regulált kemokin - TARC, keringő tumor DNS - ctDNA) prognosztikai szerepét, ám egyikről sem áll még rendelkezésre olyan meggyőző irodalmi adat, amely a rutin vizsgálómódszerek közé emelte volna ezeket a HL kezelése során.

Egyelőre minden bizonnyal az EORTC és a GHSB besorolása, illetve az IPS maradnak a HL diagnózisakor való kockázati besorolásának standard eszközei. Egyértelműen szükség van azonban a prognózis meghatározásának a hagyományos és biológiai prognosztikai tényezőkhöz, valamint a funkcionális képalkotásból származó adatokon alapuló felülvizsgálatára.

Jelenleg a kezelésre adott hosszútávú válasz becslésére a korai ^{18}F FDG-PET/CT vizsgálatot tekintjük a legjobb módszernek. A terápia hatékonysága a második ciklus kemoterápiát követő (interim), illetve a kezelés komplettálása után készült (restaging) vizsgálat értékelése alapján mérhető le. Ehhez a Deauville score és a Cheson kritériumok alkalmazhatók [45,46]. A ^{18}F FDG-PET/CT negatív prediktív értéke kiváló (90%-ot meghaladó), így negatív interim- vagy restaging vizsgálat esetén az alkalmazott kezelés hatásosnak tekinthető. Pozitív prediktív értéke kisebb (50-70%), ilyenkor a klinikum és szükség esetén kiegészítő vizsgálómódszerek (pl. ismételt szövettani mintavétel) alkalmazása válhat szükségessé.

2.5. Kezelés

Amennyiben a HL-val diagnosztizált betegek általános állapota megengedi, a betegség kezelése minden esetben kuratív céllal történik. Rendszerbetegség révén sebészeti megoldás nem jön szóba, a terápia alappilléreinek a polikemoterápia és a radioterápia számítanak, melyeket napjainkban már az immunterápia is kiegészít. A választott modalitást a szövettani altípus, a betegség stádiuma és prognosztikai faktorai szabják meg, amit a betegek kora, általános állapota, társbetegségei és egyéni preferenciájuk módosíthat.

Hazánkban a jelenleg érvényben lévő szakmai ajánlás alapján korai, kedvező stádiumú cHL-ban 2-4 ciklus ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin és dacarbazin kombinációja) szerinti kombinált kemoterápia javasolt kiegészítő irradiációval (20-30 Gy összdózisban). A sugárterápia kontraindikációja esetén az ABVD ciklusszámának növelése (4-6) megpróbálható alternatíva. Korai, kedvezőtlen stádiumban 4-6 ciklus ABVD és szükség esetén érintett mezős irradiáció választandó, 30 Gy összdózisban.

Előrehaladott cHL-ben 6 ciklus ABVD és a restaging ¹⁸FDG-PET/CT-n látott residuumokra adott sugárkezelés szükséges. Rossz prognosztikai markerekkel (IPS \geq 4) rendelkező, fiatal betegeknél a BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristin, procarbazine és prednisone kombinációja) protokoll alkalmazása és ezt követő irradiáció is választható. Bár a BEACOPP kezelés kedvezőbb PFS-t nyújthat az ABVD-hoz képest, késői toxicitása miatt, különös tekintettel a második tumorok előfordulására, fokozott elővigyázatosságot és hosszabb utánkövetést igényel [47,48].

Napjaink onkológiai szemléletének megfelelően, a radioterápia korai és késői szövődményeinek megelőzése céljából mind a sugárdózis, mind a sugármező további csökkentése, esetleges elhagyása érdekében jelenleg is számos preklinikai és klinikai vizsgálat van folyamatban.

NLPHL korai stádiumában, kedvező prognózis esetén a sugárterápia önmagában elégséges, egyebekben a cHL-ben alkalmazott szemlélethez hasonló kezelés szükséges. NLPHL-ben a CD20 pozitivitás miatt a rituximab kezelés *off label*, jelenleg nem finanszírozott hazánkban.

A refrakter és relabáló betegek kezelése továbbra is jelentős kihívást jelent, ráadásul az érintettek döntő többsége a fiatal, munkaképes korosztályt képviseli, akiknek teljes gyógyítása

az egyetlen elfogadható terápiás cél. A HL kiújulása az elsővonalbeli kezelést követő első évben a leggyakoribb, a relapsusok döntő többsége az első három évben következik be. Ezeknek a betegeknek közép dózisú mentő kezelés (salvage) javasolt, melyet hatékonyság és a megfelelő klinikai paraméterek fennállása esetén AHSCT követ. A klasszikus kemoterápiás protokollok nem megfelelő hatása esetén elérhető biológiai terápia a CD30 elleni monoklonális antitest – gyógyszer konjugátum, a brentuximab vedotin (BV), illetve a PD1-gátló kezelés (nivolumab vagy pembrolizumab). Mind a BV, mind a pembrolizumab alkalmazható előkezelte betegekben, remisszió-indukciós céllal, AHSCT előtt vagy arra alkalmatlan betegeknek, illetve transzplantáció utáni relapsus esetén. Utóbbi indikációban a nivolumab is elérhető.

A HL késői, definíció szerint az első diagnózis felállítása után legalább 5 évvel bekövetkező relapsusa ritka, de klinikailag jelentős tényező. A HL korai relapsusáról rendelkezésre álló számos megfigyeléssel ellentétben a HL késői relapsusának (LR-HL) kevés esetét dokumentálták és elemezték átfogóan a szakirodalomban [3,49,50]. A rendelkezésünkre álló információ többsége egyedi esetközlés [51–57].

Eddigi ismereteink szerint az LR-HL incidenciája 3-8% között mozog. Az EORTC és a GHSG elemzése egybehangzóan állítja, hogy a kuratív célú terápiát kapó HL-túlélőknél a betegség újbóli megjelenésének kockázata 84,5-150-szeresére nőtt a korban és nemben illesztett, egészséges populációhoz képest, ami arra utal, hogy annak az esélye igen csekély, hogy a betegség késői kialakulása az első vonalbeli terápia után a HL ismételt, de novo manifesztációja legyen [3,49]. A klonalitás-vizsgálatok és az EBV genom perzisztenciája a tumorsejtekben LR-HL esetén szintén arra utalnak, hogy a betegség késői kiújulása a korábbi HL relapsusa [58]. Mindezek ellenére természetesen nem zárható ki annak a lehetősége, hogy a hajlamosító genetikai, életmódbeli és környezeti rizikófaktorok által érintett egyén életében egy második, klonalitásában az elsőtől teljesen független HL alakuljon ki [59,60].

A késői relapsusra hajlamos betegek korai azonosítása nem megoldott. Nem ismert olyan klinikai- vagy laborparaméter, amelyre az LR-HL majdani kialakulásának egyértelmű rizikófaktoraként tekinthetünk, illetve amelyből késői relapsus esetén a várható kimenetelre következtethetünk. Korábbi tanulmányok szerint többek között a férfi nem, az életkor, a B-tünetek és az első diagnózis idején fennálló mediastinalis érintettség növelheti az LR-HL kialakulásának kockázatát [3,49,61,62].

Mivel napjainkra a HL-ban szenvedő betegek egy igen jól kezelhető populációt jelentenek, így az újabb terápiás lehetőségek kutatása már nem csak a túlélés, hanem az

életminőség javítását, valamint a túlkezelés és a késői toxicitások elkerülését is egyre inkább előtérbe helyezi [63,64]. Utóbbiak megelőzésében kulcsfontosságú lépés lehet már a diagnózis idején történő felismerése azon betegeknek, akik agresszívebb kezelést igényelnek, valamint elkülönítése azoknak, akiket a késői szövődményektől megóvhatunk. Ebben új, prognosztikai értékkel bíró klinikopatológiai paraméterek felismerése lehet segítségünkre.

3. Célkitűzések

1. Az 1981. óta gondozott HL-s betegek klinikopatológiai jellemzőinek (kor, nem, szövettan, stádium, általános tünetek, társbetegségek) felmérése, a kezelésük során alkalmazott terápiás lehetőségek (kemoterápiás protokollok, irradiáció típusa és modalitása) összevetése, és a gondozásuk során jelentkező szövődmények összegzése retrospektív adatgyűjtés során.
2. A gondozott HL-s betegek körében kialakult késői relapsusok klinikai jellemzőinek megismerése, a LR-HL kockázati tényezőinek, kezelési lehetőségeinek vizsgálata.
3. A HL-asszociált AICP-k gyakoriságának vizsgálata, illetve a HL-AICP-s betegek klinikai jellemzőinek összehasonlítása a HL-s populációval, a cytopeniák megjelenési idejének klinikai lefolyásra gyakorolt szerepének alaposabb megismerése, illetve a HL-AICP kialakulására hajlamosító tényezők felmérése HL-s betegek körében, retrospektív vizsgálat során.
4. A HL késői relapsusának, illetve a HL-hez társuló autoimmun cytopeniák prognózisának megismerése és várható relapsusmentes-, illetve teljes túlélésének statisztikai elemzése.

4. Betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálataink során a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáin 1981. január 1. és 2017. december 31. között diagnosztizált és kezelt HL-s betegek demográfiai adatait és klinikai jellemzőit elemeztük. A vizsgálni kívánt paraméterek jellemzőire, illetve a rendelkezésre álló adatok minőségére tekintettel ez a HL késői relapsusának vizsgálata során az 1981. január 1. és 2010. december 31. között diagnosztizált, a HL és az AICP-k társulásának analízise során az 1990. január 1. és 2017. december 31. között felismert betegek adatainak feldolgozását jelentette. A HL diagnózisa minden esetben szövettani mintavételen alapult, a betegség stádiuma és szövettani altípusa pedig egyaránt a diagnózis idején érvényben lévő szakmai ajánlás által javasoltan megfelelően történt. Felmértük a betegek életkorát, nemét, a B-tünetek fennállását vagy hiányát, a kapott kezelés modalitását (radioterápia, kemoterápia, kombinált radiokemoterápia), illetve az alkalmazott kemo-, és a radioterápia fajtáját. Rögzítettük a diagnózis, valamint a kezelés befejezése óta eltelt időt, illetve a relapsus kialakulásának idejét, és a relapsus idején észlelt klinikai paramétereket. A demográfiai és klinikai adatokat a betegdokumentációs adatbázisokból nyertük. Vizsgálatainkhoz a Debreceni Egyetem Kutatás-Értékelési Bizottsága beleegyezését adta (DE RKEB / 4881-2017).

A választott kezelési modalitások a diagnózis idején érvényben lévő szakmai ajánlásokhoz igazodtak. A HL-s betegek polikemoterápiás kezelése 1991 előtt döntően COPP (cyclophosphamide, vincristin, procarbazine, prednisone) protokoll, később COPP/ABV (cyclophosphamide, vincristin, procarbazine, prednisone / doxorubicin, bleomycin, dacarbazine) séma alapján, majd 1999-től ABVD protokoll szerint zajlott. A salvage kezelések jellemzően ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) és DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) protokollok szerint történtek. A sugárterápia a 2000-es évek előtt jellemzően kiterjesztett-mezős, majd mantle- és fordított Y mezőkben történt, ezt követően jellemzően már érintett mezős besugárzásban részesültek a HL-s betegek.

A késői relapsust a HL primer diagnózisát ≥ 5 évvel követő kiújulásként definiáltuk. Az LR-HL előfordulásának alaposabb megértése érdekében megvizsgáltuk az összes olyan beteget, akik elsővonalbeli kezelésben részesültek, és az első diagnózis felállítása után 5 éven át remisszióban maradtak. A tartósan remisszióban lévő és az első diagnózist követő 5 éven belül relabáló HL-s betegek szolgáltak összehasonlítási alapként a kezelési eredmények és a kimenetel tekintetében.

Az AIHA diagnózisát a vérszegénység (férfiaknál 130 g/l alatti, nőknél 120 g/l alatti hemoglobin szint) és a hemolízis laboratóriumi bizonyítékai (Coombs-teszt pozitivitás, emelkedett abszolút reticulocytá szám, emelkedett laktát-dehidrogenáz szint, emelkedett indirekt bilirubin szint és csökkent szérumbilirubin szint) alapján állítottuk fel. Az AITP kizárási diagnózisa azoknál a betegeknél született meg, akiknek vérlemezke száma 100 G/L alatti volt, és esetükben a thrombocytopenia egyéb okai biztonsággal elvethetők voltak. Az AINP diagnózisának feltétele az 1,5 G/L alatti abszolút neutrofil szám, az egyéb klinikai okok kizárása és szükség esetén anti-neutrofil antitestek vizsgálata volt. A vérszegénységgel, thrombocytopeniával és neutropeniával járó egyéb kórok kizárásra kerültek. A diagnózis felállításának idején, a kezelési ciklusokat megelőzően és az utánkövetés során minden HL-s betegnél rutinszerűen teljes vérkép és szérumbilirubin szint, abszolút reticulocytá szám, antitest-szintek meghatározása, csontvelőbiopszia) megfelelő klinikai gyanújelek esetén végeztünk.

Meghatároztuk a HL-hoz társuló AICP-k gyakoriságát, klinikai jelentőségét, a cytopeniák kezelésre adott válaszát, illetve összehasonlítottuk az érintett betegek klinikopatológiai jellemzőit a HL-s betegpopuláció döntő többségével, akiknek kórtörténetében AICP nem szerepel. Összevetettük továbbá a HL diagnózisakor már AICP-vel jelentkező betegeket azokkal, akiknél AICP a kezelés, illetve az utánkövetés során alakult ki. Az AICP-t klinikailag jelentősnek nyilvánítottuk, ha a HL diagnózisához vezetett, a betegség progresszióját vagy relapsusát, illetve második malignitás kialakulását jelezte.

A OS-t a HL szövettani diagnózisának napja és az utolsó klinikai adat vagy a halálozás napja között eltelt időben határoztuk meg. A PFS számítása a diagnózis és a progresszió vagy relapsus igazolása között eltelt napok alapján történt.

A statisztikai számításokat SPSS 22.0 és 25.0 verziójú számítógépes szoftverekkel végeztük. A diszkrét változók közötti különbségek felderítése céljából Fisher-féle egzakt tesztet, illetve Chi-négyzet tesztet végeztünk, a folytonos változók csoportjait kétmintás t-teszttel, illetve Mann-Whitney teszttel vetettük össze. Az optimális cut-off értékeket ROC analízis során határoztuk meg, a változók közötti összefüggéseket lineáris és logisztikus regresszióval vizsgáltuk. A túlélési időket Kaplan-Meier analízissel és log-rank teszttel hasonlítottuk össze. A kapott eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

5. Eredmények

5.1. A Hodgkin lymphoma késői relapsusa

5.1.1. Betegjellemzők a Hodgkin lymphoma késői relapsusának vizsgálatára

A HL késői relapsusának vizsgálatához a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáin 1981. január 1. és 2010. december 31. között diagnosztizált betegek adatait dolgoztuk fel. A 637 vizsgált beteg többsége férfi (54%) volt és cMC (45%) szövettani altípussal jelentkezett. Kettőszázötven (39%) betegnek volt korai, míg 361 betegnek (57%) előrehaladott stádiumú betegsége (26 betegnél nem állt rendelkezésre a stádium meghatározáshoz szükséges információ). A betegek közül 584 (91%) került komplett remisszióba az elsővonalbeli kezelést követően. A 9,08 évnyi medián utánkövetési idő során 176 (28%) beteg relabált, ebből 26-an (4%) ≥ 5 évvel a primer diagnózist követően. Az LR-HL kumulatív incidenciája 10 és 15 évvel a diagnózist követően 4,9%, illetve 5,3% volt. A tartós remisszióban lévő, illetve a korán és későn relabáló betegek diagnózisa idején rögzített klinikai paramétereket a 4. táblázat mutatja be.

Az LR-HL betegek medián életkora az első diagnózis idején 23 (11-58) év volt. Esetükben a késői relapsus kialakulásáig medián 9 (5-22) év telt el. A primer diagnózis idején többségüknek előrehaladott stádiumú betegsége (54%), cMC szövettani altípusa (42%) volt, B-tünetekkel kevesen (31%) jelentkeztek. Kilenc (34,5%) beteg elsővonalbeli kezelésként csak sugárterápiában részesült, ebből 2 betegnél total-nodal mezőben, hatnál kiterjesztett-mezőben és egy betegnél érintett-mezőben történt irradiáció. Az LR-HL betegek diagnózisa és relapsusa idején rögzített jellemzői az 5. táblázatban láthatók.

Tizenegy (43%) LR-HL betegnél változott meg az alapbetegség szövettani altípusa a relapsus idejére. Az azonos szövettannal rendelkező 15 (57%) betegből 8 (31%) esetén a kiújulás lokalizációja is egybeesett az elsődleges diagnózis idején igazolt érintettség helyével.

5.1.2. A késői relapsusra hajlamosító tényezők

Szoros összefüggést találtunk a betegek diagnózis idején betöltött életkora és a késői relapsusra való hajlam között. ROC analízis segítségével 24 éves életkornál meghatározható volt egy olyan cut-off pont, mely a relapsus idejének előfordulása szempontjából két részre osztotta a HL-s betegeket. Annál a 144 (23%) betegnél, akik a diagnózis idején még serdülő-, vagy fiatal felnőttkorúak voltak, gyakrabban fordult elő LR-HL, mint azoknál, akiket 24 éves

koruk után (493 beteg - 77%) diagnosztizáltak HL-val ($p < 0,001$). A relapsusok gyakorisága nem különbözött a két korcsoport között ($p = 0,102$), ám a betegség kiújulásig eltelt idő jelentősen kitolódott a 24 év alatti korosztály körében ($p = 0,002$).

	Összes beteg (n=637)	CR (n=461)	Korai relapsus (n=150)	Késői relapsus (n=26)	p (CR v. Korai)	P (CR v. Késői)	P (Korai v. Késői)
Medián életkor (tartomány)	34 (9 – 82)	34 (9 – 82)	33 (10 – 75)	23 (11 – 58)	0,736	0,008	0,021
Dg. időszaka							
1981-1990	209 (33%)	132 (29%)	64 (42%)	13 (50%)	0,002	0,006	0,177
1991-2000	188 (30%)	135 (29%)	43 (29%)	10 (38%)			
2001-2010	240 (37%)	194 (42%)	43 (29%)	3 (12%)			
Életkor							
< 24 év	144 (23%)	96 (21%)	34 (23%)	14 (54%)	0,632	<0,001	0,001
≥ 24 év	493 (77%)	365 (79%)	116 (77%)	12 (46%)			
Nem							
Férfi	344 (54%)	248 (54%)	81 (54%)	15 (58%)	0,965	0,698	0,726
Nő	293 (46%)	213 (46%)	69 (46%)	11 (42%)			
Szövettan							
cNS	172 (27%)	119 (26%)	47 (31%)	6 (23%)	0,473	-	-
cMC	286 (45%)	206 (45%)	69 (46%)	11 (42%)			
cLD	46 (7%)	34 (7%)	11 (7%)	1 (3%)			
cLR	44 (7%)	31 (7%)	6 (4%)	7 (27%)			
NLPHL	45 (7%)	34 (7%)	10 (7%)	1 (3%)			
ND	44 (7%)	37 (8%)	7 (5%)	-			
Stádium							
I/II.	250 (39%)	199 (43%)	39 (26%)	12 (46%)	<0,001	0,648	0,026
III/IV.	361 (57%)	243 (53%)	107 (71%)	14 (54%)			
n/a	26 (4%)	19 (4%)	4 (3%)	-			
B-tünet							
igen	302 (47%)	213 (46%)	81 (54%)	8 (31%)	0,091	0,078	0,015
nem	306 (48%)	226 (49%)	62 (41%)	18 (69%)			
n/a	29 (5%)	22 (5%)	7 (4%)	-			
Kezelési modalitás							
CT	290 (45%)	198 (43%)	83 (56%)	9 (35%)	0,026	<0,001	0,020
RT	68 (11%)	39 (9%)	20 (13%)	9 (35%)			
CMT	229 (45%)	176 (38%)	45 (30%)	8 (30%)			
n/a	50 (8%)	48 (10%)	2 (1%)				
AHSCT	59 (9%)	17 (2%)	37 (25%)	5 (19%)			

4. táblázat. Klinikai paraméterek a Hodgkin lymphomás betegek diagnózisa, korai- és késői relapsusa idején

CR = komplett remisszió, Dg = diagnózis, cNS = nodularis sclerosis, cMC = kevert sejtes, cLD = lymphocyta-szegény, cLR = lymphocyta-gazdag, ND = nem differenciálható, NLPHL = nodularis lymphocyta predomináns Hodgkin lymphoma, CT = kemoterápia, RT = radioterápia, CMT = kombinált radiokemoterápia, AHSCT = autológ haemopoieticus őssejt transzplantáció, n/a = adat nem áll rendelkezésre

Késői relapsus (n=26)	Diagnózis idején	Relapsus idején
Stádium		
I/II.	12 (46%)	8 (31%)
III/IV.	14 (54%)	18 (69%)
B-tünet		
nem	18 (69%)	22 (85%)
igen	8 (31%)	4 (15%)
Bulky tumor		
	8 (31%)	7 (27%)
Szövettan		
cNS	6 (23%)	6 (23%)
cMC	11 (42%)	11 (42%)
cLD	1 (4%)	1 (4%)
cLR	7 (27%)	5 (19%)
NLPHL	1 (4%)	-
ND	-	3 (12%)
Kezelési modalitás		
CT	9 (34.5%)	19 (73%)
CMT	8 (31%)	5 (19%)
RT	9 (34.5%)	1 (4%)
Terápiás protokoll		
ABVD	7 (27%)	9 (35%)
COPP-alapú	5 (19%)	2 (8%)
COPP/ABV	3 (12%)	3 (12%)
DHAP	-	5 (19%)
Egyéb	3 (12%)	5 (19%)
AHSCT	-	5 (19%)

5. táblázat. A későn relabáló Hodgkin lymphomás betegek klinikai- és kezelési adatai az elsődleges diagnózis és a relapsus idején

cNS = nodularis sclerosis, cMC = kevert sejtes, cLD = lymphocyta-szegény, cLR = lymphocyta-gazdag, ND = nem differenciálható, NLPHL = nodularis lymphocyta predomináns Hodgkin lymphoma, CT = kemoterápia, RT = radioterápia, CMT = kombinált radiokemoterápia, AHSCT = autológ haemopoieticus őssejt transzplantáció

Befolyásolta az LR-HL kialakulásának kockázatát az, hogy a HL diagnózisa melyik évtizedben született meg. Az 1981-1990. között, illetve az 1990-2000 között diagnosztizált és kezelt HL-s betegek körében a késői relapsus kialakulásának esélye 6,3-szerese, illetve 4,7-szerese azokhoz a betegekhez képest, akiknél 2000 után igazolódott HL ($p=0,004$, illetve $p=0,019$).

Az LR-HL betegek nagyobb hányada részesült kizárólag radioterápiában az elsővonalbeli kezelés során, mint azok, akik korán relabáltak (OR 3,38, $p=0,018$) vagy tartósan remisszióban maradtak (OR 5,07, $p=0,001$).

A korán relabáló betegek körében a diagnóziskor megállapított stádium gyakrabban volt előrehaladott, mint a tartós remisszióba kerülő ($p<0,001$), vagy későn relabáló ($p<0,026$) HL-sok esetében. Az előrehaladott stádiumban diagnosztizált HL-s betegek kockázata a késői

relapsusra harmada volt a korai relapsus kialakulásának kockázatához képest (OR 0,33, $p=0,017$). Ehhez hasonlóan, az első diagnózis idején B-tünetekkel jelentkező HL-s betegek között nagyobb arányban alakult ki korai relapsus, mint késői (OR 0,34, $p=0,015$). Sem az előrehaladott stádiumú, sem a B-tünetekkel járó HL diagnózisa nem jelentett megnövekedett kockázatot a késői relapsus kialakulására, a tartós remisszió eléréséhez viszonyítva ($p=0,5$, illetve $p=0,07$).

Multivariáns analízis a 24 év alatti életkort az első diagnózis idején (OR 4,69, $p<0,001$), az 1981-1990, illetve 1991-2000 közötti első észlelést (OR 5,02, $p=0,025$, illetve OR 4,69, $p=0,023$), illetve a kizárólag radioterápiával történő elsővonalbeli kezelést (OR 3,74, $p=0,034$) az LR-HL kialakulásának független rizikófaktoraként igazolta (6. táblázat).

	OR – relapsus	Univariáns analízis		Multivariáns analízis	
		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Dg. időszaka 1981-90 vs. 2001-10	LR	6.369 (1,780-22,785)	0,004	5,026 (1,226-20,600)	0,025
	ER	2,187 (1,401-3,414)	0,001	1,974 (1,250-3,118)	0,004
Dg időszaka 1991-00 vs. 2001-10	LR	4,790 (1,294-17,731)	0,019	4,691 (1,237-17,785)	0,023
	ER	1,437 (0,892-2,314)	0,136	1,299 (0,793-2,129)	0,004
Kor dg idején < 24 év vs. ≥ 24 év	LR	4,436 (1,987-9,903)	<0,001	4,695 (1,987-11,091)	<0,001
	ER	1,114 (0,715-0,736)	0,632		
Férfi nem vs. női nem	LR	1,171 (0,527-2,604)	0,698		
	ER	1,008 (0,697-1,459)	0,385		
III-IV. stádium vs I-II.	LR	0,751 (0,324-1,738)	0,503		
	ER	2,247 (0,489-3,391)	<0,001	2,087 (1,371-3,175)	0,010
B-tünetek jelenléte vs. hiánya	LR	0,472 (0,201-1,107)	0,078		
	ER	1,386 (0,948-2,027)	0,092		
CT vs. CMT	LR	0,994 (0,375-2,633)	0,991		
	ER	1,630 (1,075-2,270)	0,021		
RT vs. CMT	LR	4,922 (1,788-13,546)	0,002	3,747 (1,014-12,722)	0,034
	ER	1,944 (1,037-2,647)	0,038		

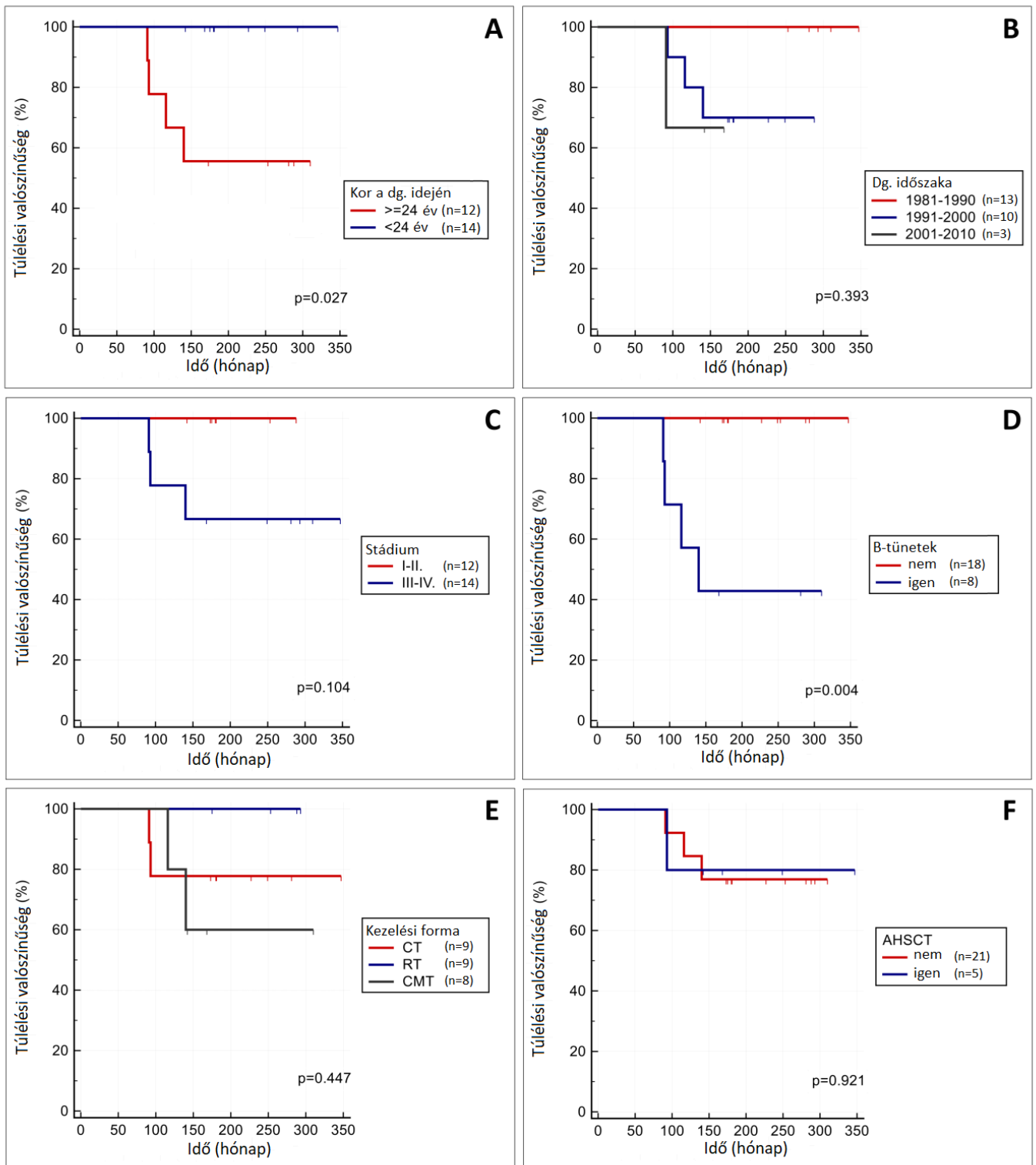
6. táblázat. A Hodgkin lymphoma korai és késői relapsusának rizikófaktorai

OR = összesített kockázat, CI = konfidencia intervallum, ER = korai relapsus, LR = késői relapsus, dg = diagnózis, CT = kemoterápia, RT = radioterápia, CMT = kombinált radiokemoterápia

5.1.3. A késői relapsus kimenetelét befolyásoló tényezők

Alcsoport analízis során megvizsgáltuk, hogy az LR-HL kialakulására potenciálisan hajlamosító tényezők primer diagnózis idején való fennállása hogyan befolyásolja a késői relapsus kimenetelét. A 24 év alatti életkor ($p=0,027$) és a B-tünetek hiánya ($p=0,004$) kedvező hatással volt a betegek teljes túlélésére (1. ábra). Nem találtunk összefüggést viszont az elsődleges diagnózis időszaka, a betegség stádiuma, a kezelési modalitás, illetve a késői relapsust követően végzett AHSCT és az LR-HL kimenetele között.

Összességében elmondható, hogy a korán relabáló HL-s betegek 5 éves teljes túlélése szignifikánsan csökkent a későn relabáló és a tartós remisszióban lévő betegekéhez viszonyítva ($p<0,001$). A későn relabáló HL-s betegek 5 éves teljes túlélése nem különbözött szignifikánsan a tartósan betegségmentes populáció adataitól.



1. ábra. A Hodgkin lymphoma késői relapsusának kimenetele a primer diagnózis idején rögzített klinikai paraméterek függvényében

Dg. = diagnózis, CT = kemoterápia, RT = radioterápia, CMT = kombinált radiokemoterápia, AHST = autológ haemopoieticus őssejt transzplantáció

5.2. A Hodgkin lymphoma és az autoimmun cytopeniák társulása

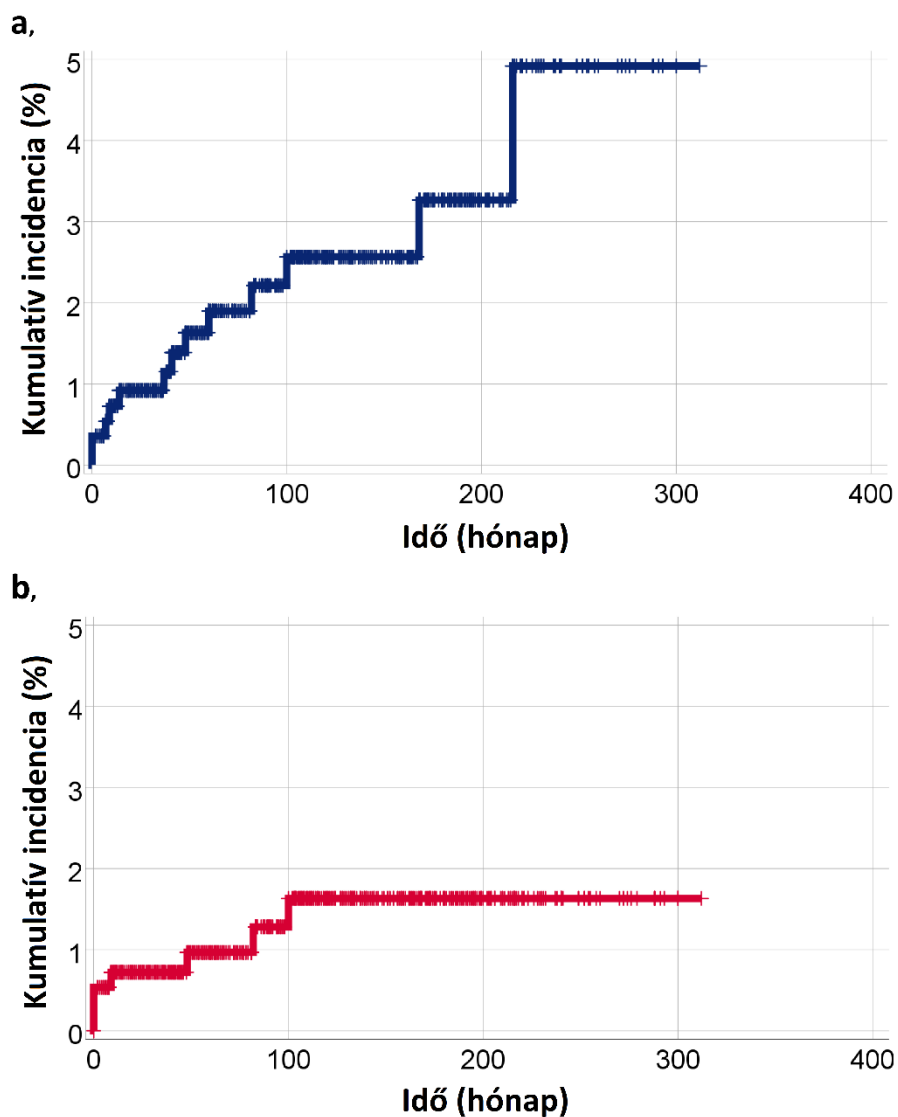
5.2.1. Betegjellemezők a Hodgkin lymphoma és az autoimmun cytopeniák társulása során

A rendelkezésre álló adatok minősége és részletessége alapján a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáin 1990. január 1. és 2017. december 31. között HL-val diagnosztizált betegek kerültek bevonásra a társuló autoimmun cytopeniák előfordulási gyakoriságának és klinikai jelentőségének vizsgálatába. Az áttekintett időszakban összesen 563 HL-s beteg elsővonalbeli kezelése indult el, körükben összesen 8 AIHA és 8 AITP igazolódott, AINP nem fordult elő. Egy beteg esetében az AIHA és AITP szimultán alakult ki, azaz Evans-szindróma diagnózisa igazolódott. Egy másik beteg kórtörténetében egymást követően jelentkezett AIHA és AITP. Összességében tehát 14 HL-s betegnél 15 autoimmun cytopeniás eseményt rögzítettünk.

Kettő (13%) esetben az AICP kialakulása megelőzte a HL diagnózist, egyenként 3 és 19 hónappal. Mindkettő AICP kivizsgálása a HL diagnózishoz vezetett. Kettő (13%) további esetben a HL diagnózissal egyidőben AICP fennállása is igazolást nyert. A többi 559 betegnél, több, mint 5000 személy-évnél megfigyelés során 11 további AICP alakult ki.

A HL-hoz asszociált AICP-k incidenciája 2,8%-nak adódott. A betegek 0,71%-ában már diagnózis idején fennállt, ezt követően 1,96%-uknál alakult ki AICP az utánkövetés során. A HL-AICP-k kumulatív incidenciája lineárisan nőtt a diagnózist követő 5, 10, illetve 15 évben. Ugyanakkor a klinikailag jelentős, kórlefolást befolyásoló HL-AICP-k incidenciája 10 évvel a primer diagnózis után plató fázist ért el (2. ábra).

A HL-AICP-s betegek medián életkora 37,5 év volt a diagnózisuk idején. Többségük nő volt, jellemzően előrehaladott stádiumban, B-tünetek nélkül és cMC szövettani altípussal jelentkeztek. A HL-hoz társuló AICP miatt vizsgált betegek részletes klinikai paraméterei a 7. és 8. táblázatokban láthatók.



2. ábra A Hodgkin lymphomával asszociált autoimmun cytopeniák kumulatív incidenciája

a. Az összes Hodgkin lymphomával asszociált autoimmun cytopenia kumulatív incidenciája

b. A klinikailag jelentős, Hodgkin lymphomához társuló autoimmun cytopeniák kumulatív incidenciája

	AIHA	AITP	AICP	AICP nélkül
Esemény	8	8	15	-
Betegek	8	8	14	549
Medián életkor (tart.)	40,5 (27-63)	42,5 (12-63)	37.5 (12-63)	32 (11-82)
Férfi/nő arány	0,6	0,6	0,75	1,01
Szövettan				
cNS	2 (25%)	1 (12.5%)	3 (22%)	191 (35%)
cMC	4 (50%)	5 (62.5%)	8 (57%)	237 (43%)
cLR	0	1 (12.5%)	1 (7%)	58 (10%)
cLD	2 (25%)	1 (12.5%)	2 (14%)	25 (5%)
NLPHL	0	0	0	9 (2%)
ND	0	0	0	19 (3%)
n/a	0	0	0	10 (2%)
EBV asszoc	6 (75%)	6 (75%)	10 (71%)	262 (48%)
III/IV. stádium	8 (100%)	7 (87.5%)	13 (93%)	298 (54%)
B-tünetek	2 (25%)	2 (25%)	4 (29%)	264 (48%)
Kezelési modalitás				
CT	3 (37.5%)	4 (50%)	6 (42%)	279 (51%)
CMT	4 (50%)	3 (37.5%)	6 (42%)	226 (41%)
RT	0	1 (12.5%)	1 (8%)	23 (4%)
n/a	1 (12.5%)	0	1 (8%)	21 (4%)
AHSCT	1 (12.5%)	2 (25%)	3 (22%)	70 (12%)
Exit	3 (37.5%)	2 (25%)	4 (29%)	110 (19%)

7. táblázat Az autoimmun cytopeniával társuló és attól független Hodgkin lymphomás betegek klinikopatológiai jellemzői

AIHA = autoimmun hemolyticus anaemia, AITP = autoimmun thrombocytopenia, AICP = autoimmun cytopenia, tart. = tartomány, cNS = nodularis sclerosis, cMC = kevert sejtes, cLD = lymphocyta-szegény, cLR = lymphocyta-gazdag, ND = nem differenciálható, NLPHL = nodularis lymphocyta predomináns Hodgkin lymphoma, n/a = nem áll rendelkezésre, EBV = Epstein-Barr vírus, asszoc = asszociáció, CT = kemoterápia, RT = radioterápia, CMT = kombinált radiokemoterápia, AHSCT = autológ haemopoieticus őssejt transzplantáció

	Diagnóziskor	FU alatt	AICP nélkül
Betegek	4	10	549
AIHA:AITP:Evans sy.	2 : 1 : 1	5 : 6 : 0	
Medián életkor (tart.)	51,5 (24-63)	31 (12-61)	32 (11-82)
Férfi / nő arány	0	1,2	1,01
Szövettan			
cNS	1 (25%)	2 (20%)	191 (35%)
cMC	2 (50%)	6 (60%)	237 (43%)
cLR	0	1 (10%)	58 (11%)
cLD	1 (25%)	1 (10%)	25 (4%)
NLPHL	0	0	9 (2%)
ND	0	0	19 (3%)
n/a	0	0	10 (2%)
EBV asszoc.	3 (75%)	7 (70%)	262 (48%)
III/IV. stádium	3 (75%)	10 (100%)	298 (54%)
B-tünetek	0	4 (40%)	264 (48%)
Kezelési modalitás			
CT	2 (50%)	4 (40%)	279 (51%)
CMT	1 (25%)	5 (50%)	226 (41%)
RT	0	1 (10%)	23 (4%)
n/a	1 (25%)	0	21 (4%)
AHSCT	2 (50%)	1 (10%)	67 (12%)

8. táblázat *A Hodgkin lymphomás betegek jellemzői a társuló autoimmun cytopeniák kialakulásának idejűségére tekintettel*

FU = utánkövetés, AICP = autoimmun cytopenia, AIHA = autoimmun hemolyticus anaemia, AITP = autoimmun thrombocytopenia, sy. = szindróma, tart. = tartomány, cNS = nodularis sclerosis, cMC = kevert sejtes, cLD = lymphocyta-szegény, cLR = lymphocyta-gazdag, ND = nem differenciálható, NLPHL = nodularis lymphocyta predomináns Hodgkin lymphoma, n/a = nem áll rendelkezésre, EBV = Epstein-Barr vírus, asszoc. = asszociáció, CT = kemoterápia, RT = radioterápia, CMT = kombinált radiokemoterápia, AHSCT = autológ haemopoieticus őssejt transzplantáció

5.2.2. Az autoimmun cytopeniák klinikai jelentősége

Hét (46%) esetben az AICP-k (4 AIHA, 2 AITP és 1 Evans-szindróma) klinikailag jelentős eseménynek bizonyultak. Öt (33%) cytopenia a HL diagnózisához vezetett, vagy az alapbetegség relapsusát jelezte. További 2 (13%) esemény a HL utánkövetése során jelentkező második malignitás kialakulását jelezte.

A Hodgkin lymphomához társuló AIHA-k mindegyikét meleg antitestek alakították ki. Hat HL-AICP-s beteg szorult transzfúzióra, kivétel nélkül tünetképző vérszegénységet okozó HL-AIHA miatt. HL-hoz társuló AITP esetén vérzéses szövődmény egy betegnél sem alakult ki.

5.2.3. A Hodgkin lymphomához társuló autoimmun cytopeniák kezelése

Az autoimmun cytopeniák súlyossága 12 (80%) esetben tett szükségessé tüneti terápiát. Kilenc (75%) beteg reagált az elsőként választandó szteroid kezelésre. A szteroid-refrakter esetekben azathioprin monoterápia, valamint azathioprin és rituximab, illetve azathioprin és romiplostim kombinációja volt hatékony. Splenectomia egy esetben sem volt szükséges.

Az AICP-elleni tüneti terápia mellett oki kezelésként lymphoma-ellenes kezelésben részesültek azok a betegek, akiknek cytopeniája aktív alapbetegség mellett alakult ki. Az ilyen esetekben az AICP szempontjából tartós megoldást jelentett a kemoterápia vagy kombinált radiokemoterápia alkalmazása.

5.2.4. Az autoimmun cytopeniákkal társuló és azoktól független Hodgkin lymphomás betegek összehasonlítása

A HL-AICP-s betegek medián életkora a HL diagnózisának idején jelzetten magasabb volt, mint a HL-s populáció többi tagjéé (37,5 év, illetve 33 év). Az AICP-től mentes HL-s betegekhez viszonyítva mind a HL-AIHA-s betegek, mind a HL-AICP-s betegek gyakrabban jelentkeztek előrehaladott stádiumú betegséggel ($p=0,010$, illetve $p<0,004$).

Egyéb klinikai paraméterekben, mint a szövettani altípus, B-tünetek jelenléte és az alkalmazott kezelési modalitások, nem különböztek szignifikánsan a két populáció között. Az EBV-vel gyakran asszociált szövettani altípusok (cMC és cLD) előfordulása marginálisan megnövekedett a HL-AICP-s populációban, de szignifikáns tendencia nem igazolódott ($p=0,104$).

5.2.5. A Hodgkin lymphomával asszociált autoimmun cytopeniák vizsgálata a kialakulásuk idejüségére alapján

Négy (26%) autoimmun esemény (2 AIHA, 1 AITP és az Evans syndroma) a HL diagnózisával egyidőben fennállt. A további 549 HL-s beteg körében további 5 AIHA és 6 AITP alakult ki, 141 hónapos medián utánkövetési idő során. Azok a HL-s betegek, akiknél az utánkövetés során alakult ki AICP, nagyobb arányban szenvedtek előrehaladott stádiumú betegségtől a primer diagnózis idején, mint az AICP-től mentes HL populáció tagjai ($p=0,004$). Más klinikai jellemzők nem különböztek szignifikánsan az AICP-től mentes, illetve az AICP-t diagnózis vagy utánkövetés idején elszenvedő betegek között.

5.2.6. A Hodgkin lymphomával asszociált autoimmun cytopeniák kimenetele

Tíz (71%) HL-AICP-s beteg került komplett remisszióba az elsővonalbeli kezelést követően, ketten (14%) közülük relabáltak a későbbiekben. Kettő betegnél primer refrakter HL miatt, egy betegnél a relapsust követő második komplett remisszióban AHSCT történt. Tíz (71%) beteg a vizsgálat lezárásakor, 171,5 (91-252) hónap medián utánkövetési időt követően is remisszióban volt. Három (21%) HL-AICP-s beteget az alapbetegség progressziója vagy szövődménye miatt, egy (7%) érintettet pedig a HL-től független kórok következményében veszítettünk el.

Az 5 éves OS és PFS nem különbözött szignifikánsan a HL-AICP-s betegek és az AICP-től mentes HL-s populáció között, a korai (1 éves) mortalitás azonban emelkedett volt a HL-AICP-s betegek körében ($p < 0,022$). Önmagában az AIHA és az AITP kialakulása sem járt túlélési hátránnyal a teljes HL populációhoz viszonyítva.

A primer diagnózis idején már AICP-vel jelentkező betegek 5 éves, várható teljes túlélése alulmaradt az utánkövetés során AICP-vel szövődő, illetve az AICP-től mentes HL-s betegekhez képest ($p = 0,005$, illetve $p < 0,001$).

Nem találtunk összefüggést a kimenetel és az életkor, a nem, a szövettani altípus, a B-tünetek megléte vagy hiánya és a különböző kezelési modalitások között.

Az AICP kialakulásának idejét kiindulási pontnak tekintve, a HL-AICP-s betegek ehhez cenzorált, 5 éves, várható teljes- és progressziómentes túlélése 71%-nak, illetve 49%-nak adódott.

6. Megbeszélés

A napjainkban alkalmazott, rizikó- és válaszadaptált kezelési modalitások, a kombinált kemoterápiás protokollok és az innovatív szerek alkalmazása teljesen megváltoztatta a HL prognózisát. Mivel a betegek többsége hosszútávú remissziót ér el, a hangsúly a késői toxicitások kivédésére, a szövődményes szervkárosodások elkerülésére és az életminőség javítására helyeződött. Azonban a rendelkezésünkre álló prognosztikai becslőskálák és biomarkerek ellenére sem megoldott a HL korai vagy késői relapsusára hajlamos, fokozott rizikójú betegek kiemelése a betegség felismerését követően vagy a kezelés korai szakaszában.

A primeren refrakter és relabáló HL-s betegek kezelése továbbra is jelentős kihívást jelent. Tartós túlélésük javításában kulcsfontosságú lépés lehet már a diagnózist követő, vagy a terápiára adott korai válasz alapján történő kiemelése azoknak, akik agresszívebb kezelést igényelnek. Éppen ezért jelentős klinikai igény mutatkozik olyan klinikopatológiai paraméterek és betegségjellemzők azonosítására, amelyek kiegészíthetik a HL napjainkban még közel sem tökéletes prognosztikai palettáját.

Ennek megfelelően tanulmányaink során olyan klinikai paramétereket kerestünk, amelyek fennállása vagy hiánya a HL súlyosabb lefolyását, a korai vagy késői relapsus kialakulására való fokozott hajlamot vagy szövődményes kórlefolást jelezhet előre. Vizsgálataink középpontjába a HL késői relapsusa és a HL kórlefolása során jelentkező AICP-k kerültek.

A HL késői relapsusának definíciójáról még nem született konszenzus a szakirodalomban. Bár a HL-t csak 10 éven át megtartott remissziót követően nyilváníthatjuk gyógyultnak, a HL relapsusainak döntő többsége az elsővonalbeli kezelést követő 3 éven belül jelentkezik. Különböző kohorsz vizsgálatokban a HL késői relapsusát 2, 4, 5 vagy 10 évvel a primer diagnózist követő kiújulás formájában határozták meg. Vizsgálatunk során a HL diagnózist követően legalább 5 évvel jelentkező relapsust tekintettük LR-HL-nek. Elvértve találkozhatunk olyan dokumentált esetekkel, ahol a betegek évtizedekkel az elsővonalbeli kezelés után esnek vissza. Lee és munkatársai, valamint Shihabi és munkatársai összesen három olyan HL-s betegről számoltak be, akik 32 évvel a diagnózist követően relabáltak, mely jelenleg a leghosszabb közölt időtartam ebben a tekintetben [52,55].

A HL miatt kezelt és remisszióba kerülő betegek körében a betegség ismételt megjelenésének kockázata a GHSG közlése szerint 84,5-szerese a korban és nemből reprezentatív, egészséges német populációban tapasztaltakéval [3]. Ez a megfigyelés meglehetősen valószínűtlenné teszi a de novo vagy véletlenszerű megbetegedést az LR-HL betegcsoportban. Ugyanezt támogatja a HL szövettani altípusának mérsékelt változékonysága a primer és a késői relapsus diagnózisa idején látottak között. Ennek ellenére, korábbi közlésekkel összhangban mi is megfigyeltük, hogy késői relapsus esetén a szövettani alcsoport megváltozása előfordulhat [3,50]. Összesen 8 esetben egyezett meg a primer diagnózis idején rögzített szövettani altípus és a HL lokalizációja a késői relapsus idején tapasztaltakkal. További 7 esetben a szövettani altípus azonos volt, az érintett nyirokrégiók viszont eltértek. Nem diagnosztizáltunk NLPHL altípust kezdeti cHL diagnózisa után. A morfológiai és regionális változások csekély számát a klonális evolúció folytonosságának tudhatjuk be [60].

Azonosítani tudtunk egy fiatalabb betegpopulációt, akiket serdülő- vagy fiatal felnőttkorukban (<24 évesen) diagnosztizáltak HL-val, és akiknél az elsővonalbeli kezelést követően megnövekedett az LR-HL kialakulásának kockázata. Ez a megállapítás ellentétben áll korábbi közlésekkel, melyek szerint az idősebb életkor jelent megnövekedett kockázatot az LR-HL kialakulására [3,61,62,65]. Kiemelendő azonban, hogy ezek a megfigyelések csak korlátozottan reprezentálják az ABVD-korszakban diagnosztizált és kezelt betegeket. Mindezek alapján az LR-HL szempontjából fokozott kockázattal élők csoportja egy fiatalkori és egy késő-középkori csúcsot képez, mely a HL fejlett országokra jellemző, bimodális görbével jellemezhető korcsoport-megoszlását tükrözi [27,28].

A két azonosított korcsoport között nem volt különbség a relapsusok arányában, ám a fiatalabb (<24 éves) HL-s betegek körében az LR-HL kialakulásának valószínűsége megnövekedett, a relapsust követő várható túlélésük azonban kedvezőbbnek bizonyult idősebb betegtársaikhoz viszonyítva (*1. ábra, a.*). A fiatalabb betegek körében megfigyelhető eltolódás a késői relapsus felé az életkorral folyamatosan változó immunkompetenciáról rendelkezésünkre álló ismereteknek megfelelő jelenség, mely szerint az életkor előrehaladtával az immunsejtek megoszlása és funkciója is károsodik. Ezáltal válik az idősebb korcsoport fogékonyá a különböző infekciókra, gyakoribbá válnak a daganatos megbetegedések és a krónikus gyulladáshoz vezető kórképek [66]. Ez a jelenség természetesen magában foglalja a kezelést követően esetlegesen perzisztáló HRS-sejtek mikro környezetének életkorral összefüggő változásait, illetve az ott létrejövő immunológiai niche kontroll-funkciójának megváltozását [67]. Szintén ezt a jelenséget tükrözheti az a megfigyelésünk, mely szerint a korai stádiumban

diagnosztizált, majd relabáló HL-s betegek körében hasonlóan megnövekedett az LR-HL aránya.

A HL 1981-1990, illetve 1991-2000 közötti diagnózisának és elsővonalbeli kezelésének független kockázati tényezőként való igazolása jól tükrözi a HL-ban alkalmazott diagnosztikai módszerek és kezelési modalitások folyamatos fejlődését. A képalkotó vizsgálatok fejlődésével, a ¹⁸FDG-PET/CT elterjedésével a reziduális betegség detektálásának alsó határa egyre kisebb tumortömeg elkülönítését tette lehetővé, az újabb terápiás protokollok pedig a korábbinál mélyebb és tartósabb remisszió kialakulásának lehetőségével kecsegtetnek. Nem meglepő, hogy az LR-HL gyakoriságának jelentős csökkenése a mai napig standard kezelési formának számító ABVD protokoll elterjedésével egybeesik.

Spanyol szerzők megfigyeléséhez hasonlóan úgy találtuk, hogy a kezdetben csak sugárterápiával kezelt cHL-s betegeknél megnövekedett az LR-HL kialakulásának kockázata [50]. Napjaink szakmai irányelvei alapján a kizárólag radioterápiából álló, kuratív célú elsővonalbeli kezelés már elégtelen terápiának számít, a gondozott HL-s betegek között azonban minden bizonnyal megtalálhatók ennek a kezelési érának a képviselői. Számukra megnyugvást jelenthet, hogy LR-HL kialakulása esetén az elsővonalban kizárólag irradiált betegek OS-e kedvezőbb volt, mint az elsővonalban kemoterápiát vagy kombinált kezelést kapó betegeké. Erre a megfigyelésre természetesen magyarázatot adhat az, hogy a daganatsejtek naivnak tekinthetők minden szisztémás kezelés szempontjából, ezeknek a szereknek a szelekciós nyomása még nem érvényesülhetett a perzisztáló HRS-sejteken. A témában publikáló munkacsoportok által meghatározott, LR-HL-re hajlamosító rizikófaktorokat a 9. táblázatban foglaltuk össze.

Az LR-HL betegek esetében szignifikánsan jobb OS-t figyeltünk meg a korán relabáló populációhoz képest, miközben a késői relapsust elszenvedők túlélési mutatói nem voltak rosszabbak, mint a tartós remisszióban lévő betegeké. Ezt a tendenciát a primeren refrakter vagy korán relabáló betegség agresszívebb jellegével magyaráztuk és véleményünk szerint jól tükrözi azt, hogy ebben a veszélyeztetett betegpopulációban tudatosabb választásra van szükség az elsővonalbeli terápia módját és időtartamát illetően. Ez a megfigyelés nagyrészt összhangban van a GHSG által közölt tapasztalatokkal. A potenciálisan releváns tényezőkre történő korrekciót követően az LR-HL-ben szenvedő betegek esetében szignifikánsan jobb OS-t és PFS-t találtak, mint a korán relabáló betegeknél. Vizsgálatuk során az LR-HL betegek prognózisa azonban alulmaradt a tartósan remisszióban lévőkénél.

Rizikófaktor	Szerzők								
	Bodis et al.	Brierley et al.	Bröckelmann et al.	Gaudio et al.	39arkovi et al.	Provencio et al.	Vassilakopoulos et al.	Viviani et al.	Pinczés et al.
Életkor*		●	●				●	●	●
Diagnózis éve									●
Férfi nem	●		●						
B-tünetek	●	●							
Mediastinalis érintettség	●								
Korai kedvező stádium			●						
Non-cNS szövettani altípus							●		
NLPHL			●						
Csak radioterápia						●			●
Csak kemoterápia						●	●		

9. táblázat. A Hodgkin lymphoma késői relapsusának kialakulását meghatározó rizikófaktorok, a témában publikáló szerzők megállapításai alapján.

*A befolyásoló életkor meghatározása a különböző szerzők esetében eltérő:

> 50 év (Brierley et al.)

1.01-szeres kockázatnövekedés életévenként (Bröckelmann et al.)

≥ 45 év (Vassilakopoulos et al.)

> 48 év (Viviani et al.)

< 24 év (Pinczés et al.)

cNS = nodularis sclerosis, NLPHL = nodularis lymphocytá predománns Hodgkin lymphoma

Mindezek alapján feltételezhetjük, hogy az LR-HL klinikai viselkedése jobban hasonlít az újonnan igazolt HL-hoz, mint annak korai relapsusához. Ennek ellenére a megfelelő kezelési forma kiválasztása mindig bonyolult ebben a betegpopulációban. A HL késői relapsusát rizikó- és válaszadaptált módon, a korábban alkalmazott terápiához igazítva érdemes kezelni, különös tekintettel a kumulatív antraciklin-dózisra és a már korábban besugárzott területekre. Az

elsővonalban alkalmazott kemoterápiás protokollokkal való újramezelést éppen ezért gyakran limitálja a növekvő toxicitás [68]. Előtérbe kerülhetnek a biológiai terápiák és a modern szerek, mint a BV, illetve a checkpoint-inhibitorok [69]. Az idősebb életkor, a komorbiditások, súlyos szervi károsodások és a rossz általános állapot dóziskorlátozó tényezők lehetnek, akár a kuratív célú kezelést is ellehetetleníthetik.

A vizsgált betegeink körében LR-HL kialakulása esetén, egy kivétellel, kuratív célú terápia indult. Késői relapsus esetén a terápiás terv a korábbi kezelési modalitásokhoz illesztve került felállításra, különös tekintettel a korábban alkalmazott keresztrezisztens kemoterápiás protokollokra és sugárdózisokra. Az LR-HL betegek többsége polikemoterápiás kezelésben, leggyakrabban ABVD protokollban részesülhetett. Utóbbi protokoll alkalmazásának feltétele volt, hogy a beteg a primer diagnózist követően nem keresztrezisztens kemoterápiás kezelésben vagy kizárólag radioterápiában részesült. Ennek megfelelően egyetlen beteg sem volt ABVD-vel újramezelve. Két betegünk az alapbetegség progressziója, 2 másik beteg pedig a HL-től független ok miatt hunyt el.

LR-HL-t követően összesen 5 beteg részesült AHSCT-ben. Ebben az alcsoportban a késői relapsusig eltelt idő rövidebbnek bizonyult (5,9 év), mint a transzplantációra nem szoruló, későn relabáló betegek esetében (9 év). AHSCT után nem észleltünk LR-HL-t. Keller és munkatársai ABVD kezelésre refrakter vagy azt követően relabáló, és AHSCT-n áteső HL-s betegek körében vizsgálták a késői relapsus kialakulásának gyakoriságát, melyet az AHSCT-t legalább 3 évvel követő kiújulásként definiáltak [70]. Azt találták, hogy a transzplantációt követő relapsus kialakulásának ideje nem volt hatással a kimenetelre, eltérően az általunk látott, nem transzplantált betegeknél jellemző trendtől. Egy olasz kutatócsoporthoz hasonlóan mi sem találtunk eltérést azoknak a későn relabáló betegeknek a várható teljes túlélésében, akik az LR-HL miatt AHSCT-ben részesültek (*l. ábra, f.*).

Az LR-HL kialakulására hajlamos betegpopuláció az edukációs programok célcsoportja lehet, hogy ezáltal megelőzhetővé váljon az adherencia csökkenése az éveken át tartó tünetmentesség miatt. Megfigyeléseinkre támaszkodva a 24 éves kor alatt diagnosztizált HL-s betegek esetében a 10 évet meghaladó remisszió esetén is rendszeres kontroll vizsgálatok javasolhatók. Az utánkövetés megfelelő módja továbbra is kérdéses. A napjainkban standard vizsgálómódszernek számító ¹⁸FDG-PET/CT -vel való rutin szűrés sem a vizsgálat alacsony pozitív prediktív értéke, sem a preklinikai fázisban felismert HL relapsusok esetében hiányzó túlélési előny miatt nem javasolható [71–73]. Figyelembe véve a ¹⁸FDG-PET/CT vizsgálat

kiseb pozitív prediktív értékét HL utánkövetése során, a relapsus diagnózisához elengedhetetlen a megerősítő biopsziás mintavétel.

Az anaemia, thrombocytopenia és neutropenia nem szokatlan jelenség a HL kórlefolyása során. A különböző cytopeniák háttérében álló mechanizmusok közül a vér alakos elemei ellen termelődő autoantitestek által kiváltott destrukció mellett a csökkent képzés, a sugár-, illetve kemoterápiás kezelés mellékhatásai és az alapbetegség csontvelői infiltratioja is említést érdemel. Az autoimmun cytopeniák súlyos, azonnali következményekkel járó sejthiányok, melyek transzfúzióval való korrekciója súlyosbító tényezőként az antitest-termelés fokozódását válthatja ki, ezáltal korai diagnózisuk és adekvát kezelésük kiemelt fontosságú a klinikai gyakorlatban.

A HL során előforduló cytopeniák legfontosabb alternatív diagnózisaként szereplő csontvelői infiltratio összességében a betegek 5-8%-ánál azonosítható, gyakorisága korai stádiumban az 1%-ot sem éri el [74,75]. Ezt az előfordulási gyakoriságot a szakmai közvélekedés általában túl alacsonynak ítéli ahhoz, hogy csontvelőbiopszia elvégzését indokoltnak tartsa. Előrehaladott stádiumban a csontvelő érintettségének igazolása nem változtatja meg a kezelést, ám befolyásolja a kezelés végén végzett restaging vizsgálatokat. Mivel a ¹⁸FDG-PET/CT hatékonyabban mutatja a fokális csontvelő-infiltratiót, egyre szélesebb körű alkalmazása lényegében szükségtelenné tette a csontvelői mintavételt HL-ban [76].

Korábbi közlemények alapján a HL-AICP-k gyakorisága 0,5-4,2% közötti [33–36,40]. Mindezidáig Dimou és munkatársainak közleménye volt az egyetlen, mely szisztematikus analízis formájában vizsgálta ezt a betegcsoportot [40]. Megfigyeléseik a cMC szövettani altípus és az előrehaladott betegség (III/IV. stádium, B-tünetek, csontvelői érintettség) gyakoriságára hívták fel a figyelmet azok körében, akiknek alapbetegsége a HL diagnózis idején AICP-vel társult. A HL-AICP-s betegek között a HL populációhoz viszonyítva több volt az idős és a férfi beteg. Ezek a következtetések összhangban voltak a Lechner és Chen összevont esetközléséből származó tapasztalatokkal [36]. Ezen két hiánypótló tanulmány összevetése mégis nehézkes, mert amíg Lechner és Chen az érintett sejtvonal típusa alapján hasonlítja össze az eseteket, addig Dimou és munkatársai az AICP-k időbeni megjelenéséből igyekeznek következtetéseiket levonni. Éppen ezért tanulmányunk célja az volt, hogy úgy foglalkozzon a fent felvetett kérdésekkel, hogy mindkét nézőpontot figyelembe veszi.

Bár a HL ritkán társul AICP-vel, az általunk megfigyelt 2,8%-os incidencia közepes gyakoriságnak felel meg, az így felismert 14 beteg pedig a legnagyobb, egyetlen centrum által prezentált betegek kohorsza. Lechner és Chen megállapításaihoz, valamint Dimou és munkatársai megfigyeléseihez hasonlóan mi is beszámoltunk az előrehaladott stádiumú betegség figyelemre méltó túlsúlyáról a HL-AICP-s betegek körében. A III/IV. stádiumú betegség szintén gyakori volt a HL-AIHA és a HL-AICP-s populációban, valamint az utánkövetés során AICP-vel szövődő esetekben, ami jól példázza az előrehaladott stádiumú HL komplexitását, továbbá arra utal, hogy a betegség előrehaladtával nő az autoimmun folyamatok kialakulásának lehetősége. A HL-AICP-s betegek között észlelt női túlsúlyt a két nem közötti immunválasz jól dokumentált különbségeivel magyaráztuk, mely szerint a nőknél az autoimmun betegségek előfordulási gyakorisága és prevalenciája magasabb, mint a férfiaknál [77].

A korábbi közlésekkel összhangban több esetben azonosítottunk AITP-t, mint AIHA-t azok között a betegek között, akikben a komplett remisszió elérése után fejlődött ki AICP. Az a tény, hogy a HL-hez társuló AITP-k sikeres elsővonalbeli kezelést követően is figyelmet érdemlő gyakorisággal fordulnak elő, alátámasztja a hosszútávú HL-túlélőkben élethosszig tartó immun-disregulatio jelenlétét [78].

Az immunológiai rendellenességek és a prolongált T-sejtes diszfunkció a HL-AICP betegek körében gyakrabban előforduló cMC, illetve összességében az EBV-asszociált szövettani altípusok megnövekedett arányát is magyarázzák. A HRS-sejtek gyakran hordozzák az EBV monoklonális, virális genomjának egy részét, főleg cMC és cLD szövettani altípusokban. Mivel az EBV képes a pre-apoptotikus B-sejtek megmentésére az apoptózis folyamatától, felmerül iniciáló szerepe mind a HL patogenezisében, mind a HL-hoz társuló autoantitest-termelés kiváltásában [79]. Szintén alátámasztást nyert a krónikus immunstimuláció szerepe a HL etiológiájában, illetve az EBV-vel gyakran társuló cMC szövettani altípus előfordulási gyakoriságának emelkedése autoimmun betegekben [80]. Bár vizsgálatunk során nem tudtunk szignifikáns eltérést igazolni az EBV-asszociált szövettani altípusok arányának növekedésében, mégis egyértelmű trend rajzolódott ki a cMC és cLD altípusok irányában. A HL kialakulását követően akár élethosszig megfigyelhető, elégtelen celluláris T-sejtes immunitás szintén vezethet fokozott autoantitest-termeléshez. Ezt a koncepciót tovább erősíti az a megfigyelés, mely szerint a T-sejt depletioval járó allogén csontvelői őssejttranszplantációt követően az AICP-k előfordulása gyakoribbá vált [81].

Ahogy Dimou és munkatársai előrevetítették, az utánkövetés során előforduló AICP-k gyakorisága meghaladja a diagnóziskor társuló AICP-k számát, melyre pusztán az utánkövetési idő jelentős hosszából fakadó véletlen események előfordulása is magyarázatul szolgálhat. A 11 éves medián utánkövetési időt meghaladó vizsgálatunk során a HL-AICP-k incidenciája lineárisan növekedett, a klinikailag releváns események száma azonban 10 évnél plató fázist ért el. Ez az időintervallum pontosan megegyezik azzal, amennyi idő után a tartós remisszióban lévő HL-t gyógyultnak tekintjük.

A HL-AICP-s betegek többsége jól reagált az immunszuppresszív kezelésre, ám metabolikusan aktív lymphoma mellett jelentkező cytopeniák esetén tartós terápiás választ az elsőként választandó methylprednisolon mellett nem sikerült elérnünk. A steroidok lymphoma ellenes hatása miatt az alkalmazott methylprednisolon feltehetőleg átmeneti kontrollt gyakorol, nem csak az autoimmun válasz, hanem az azt provokáló lymphoma vonatkozásában is. Így bár korai hatása kedvező, összességében akár a végleges diagnózis felállítását késleltetheti. A HL és az AICP egyidejű fennállása esetén kivétel nélkül a lymphoma-ellenes kezelés jelentett végleges megoldást mind az alapbetegség, mind az AICP szempontjából. A steroid-refrakter HL-AICP betegekben, akiknél a HL aktivitása kizárásra került, az azathioprin, a rituximab és a romiplostim hatékonyak bizonyult. Kiemelendő, hogy PD-1 gátló kezelés mellett nem tapasztaltunk AICP-t. Platonov és munkatársai közlése szerint a nivolumab kezelés mellett jelentkező AITP cyclosporin alkalmazása mellett úgy volt uralható, hogy közben az immun checkpoint-gátló kezelés hatékonysága megtartott maradt [82].

A HL-hoz társuló autoimmun cytopeniás események kialakulása hatással volt a betegek túlélésére. A HL-AICP-s populáció rövidtávú (1 éves) teljes túlélése alulmaradt a cytopeniáktól mentes HL-hoz képest. Hasonlóan, a HL diagnózisa idején már AICP-vel jelentkező betegek prognózisa szignifikánsan rosszabbnak bizonyult azoknál, akiknél az utánkövetés során vagy egyáltalán nem alakult ki autoimmun esemény. Mindkét tényezőt, azaz önmagában a HL-hoz társuló AICP kialakulását, illetve a HL diagnózisa idején fennálló AICP jelenségét az alacsonyabb OS független rizikófaktorként igazoltuk, a HL-s átlagpopulációhoz viszonyítva. Összességében a HL-AICP-vel társuló túlélési hátrányt az alapbetegség fokozott aktivitásával és szövődményes lefolyásával magyarázzuk, mely során az összetett, lymphoproliferatio által kiváltott cytokin vihar súlyos manifesztációjaként jelentkeznek a részletezett cytopeniák. Jól példázta ezt a vizsgálatunk egyik alanya, akit fulmináns lefolyású AIHA következtében vesztítettünk el a HL diagnosztikai vizsgálatainak komplettálása során.

Vizsgálataink limitáló tényezőjeként az adatgyűjtés retrospektív jellege emelhető ki, ami bizonyos betegek kórtörténetének hiányos ismeretét feltételezi. Tanulmányunk másik korlátja a célcsoportok (LR-HL és HL-AICP) betegeinek relatíve alacsony száma, melyet központunk betegforgalmi mutatói és a megfigyelt kórképek ritkasága egyenként is megmagyaráznak. Egycentrumos vizsgálataink során az incidencia adatok mindkét kórkép esetén a nemzetközi szakirodalomnak megfelelőek voltak. Mindezek mellett úgy véljük, hogy a korcsoportra, szövettani altípusra és társbetegségekre való tekintet nélküli betegválogatás jól tükrözi a mindennapi betegellátás valós tapasztalatait, kiegészíti a klinikai tanulmányok szűrt betegpopulációjáról levont következtetéseket, ezáltal az elemzés legfontosabb erényének tekinthető.

Összességében elmondható, hogy elemzéseink túlmutatnak a megelőzően rendelkezésre álló adatokon, mind a Hodgkin lymphoma késői relapsusának, mind a Hodgkin lymphomához társuló autoimmun cytopeniák tárgykörében, ezáltal teljesebb képet nyújtanak a HL ritka, de klinikailag igen jelentős megjelenési formáiról.

A HL késői relapsusa klinikai lefolyásban és a kezelésre adott válaszbán a de novo betegséghez hasonlítható. A 24 éves kor alatti, illetve az 1981 és 2000 közötti diagnózis, valamint az elsővonalon kizárólag sugárterápiával kezelt betegség növeli az LR-HL kialakulásának kockázatát. Ez a körülírt betegcsoport profitálhat a korábbi kezeléshez igazított, hagyományos dózisú kemoterápia alkalmazásából, illetve a 10 évet meghaladó, rendszeres utánkövetésből. A modern terápiás lehetőségek alkalmazása mellett az LR-HL prognózisa kedvezőbb a HL korai relapsusa során tapasztaltnál.

A HL-hoz társuló AICP-vel jelentkező betegek is sajátos, körülírt klinikai jellemzőkkel bírnak. A társulás nagyobb valószínűséggel fordul elő előrehaladott stádiumú HL-ban, illetve az EBV-asszociált szövettani altípusokban. A HL-AICP kialakulása prognosztikai, a mortalitást növelő jelentőséggel bír. Az autoimmun cytopeniák jelenléte a HL diagnózisának felállításakor szintén független rizikófaktor a HL teljes túlélés szempontjából. A remisszióban lévő HL-s betegek körében, AICP jelentkezése esetén a klinikusban az alapbetegség relapsusának és második malignitás kialakulásának lehetősége fel kell merüljön.

7. Új megállapítások

1. Az előrehaladott stádiumban, illetve a B-tünetek kíséretében jelentkező Hodgkin lymphoma az alapbetegség korai relapsusának kockázatát növeli a tartós remisszió eléréséhez, illetve a késői relapsus kialakulásához viszonyítva.
2. A serdülő- és fiatal felnőttkorban (<24 éves életkor alatt) igazolt Hodgkin lymphoma, az 1981 és 2000 közötti primer diagnózis, illetve az elsővonalon kizárólag sugárterápiával kezelt alapbetegség önálló rizikófaktora a Hodgkin lymphoma késői, azaz a diagnózist követően legalább 5 évvel jelentkező relapsusának.
3. A korán relabáló Hodgkin lymphomás betegek 5 éves várható teljes túlélése az ABVD-érában alulmarad a remisszióban lévő és a későn relabáló betegekéhez viszonyítva.
4. Késői relapsus jelentkezése esetén jobb prognózist jelez az, ha a Hodgkin lymphoma a diagnózis idején 24 év alatti betegnél, illetve B-tünetek hiányában jelentkezett.
5. A Hodgkin lymphoma kórlefolása során jelentkező autoimmun cytopeniák közel fele klinikailag jelentős, azaz relapsust vagy második malignitás kialakulását jelzi. Ilyen eseménnyel csak a Hodgkin lymphoma diagnózisát követő 10 éven belül találkoztunk.
6. Az aktív alapbetegség mellett kialakuló autoimmun cytopeniákra kivétel nélkül a lymphoma-ellenes kezelés jelent végleges megoldást.
7. A Hodgkin lymphomához társuló autoimmun cytopenia jelentkezése a kórlefolás során, illetve a diagnózis idején szimultán fennálló autoimmun cytopenia független rizikófaktora a rövidebb teljes túlélésnek.

8. Összefoglalás

A Hodgkin lymphoma (HL) monoklonális B-sejt eredetű malignus lymphoproliferatív megbetegedés, melynek patogenezisében genetikai, immunológiai és környezeti okok önálló, vagy együttes hatása áll. A modern rizikó- és válaszadaptált kezelési módszereknek köszönhetően napjainkra igen jól kezelhető kórképpé vált, ám a primeren refrakter és relabáló betegek kezelése továbbra is kihívást jelent. Kifejezett klinikai igény mutatkozik olyan prognosztikai értékkel bíró klinikopatológiai paraméterek igazolására, melyek segítségével már a diagnózis idején kiemelhetők azok, akik agresszívebb kezelést igényelnek, illetve a késői szövődményektől megóvhatók.

Vizsgálatunk során olyan klinikai paramétereket kerestünk, amelyek fennállása vagy hiánya a HL súlyosabb lefolyását, a korai vagy késői relapsus kialakulására való fokozott hajlamot vagy súlyos, szövődményes kórlefolást jelezhet előre.

A HL késői relapsusa klinikai lefolyásban és a kezelésre adott válaszból különbözik az alapbetegség korai kiújulásától. A diagnózis idején észlelt B-tünetek és előrehaladott stádiumú betegség a korai relapsusra hajlamosít a későivel szemben. A serdülő és fiatal felnőtt korcsoport, a csak radioterápiával kezelt, illetve a korábbi évtizedekben remisszióba kerülő betegek rizikója fokozott a Hodgkin lymphoma késői relapsusának kialakulására. A várható kimenetel felülmúlja a korán relabáló betegek életkilátásait és szignifikánsan nem marad alul a tartósan remisszióban maradó betegekéhez képest.

A lymphoproliferatív kórképek klinikai lefolyása során gyakran jelentkező autoimmun cytopeniák gyakorisága Hodgkin lymphomában nagyobb valószínűséggel fordult elő előrehaladott stádiumú, illetve cMC és cLD szövettani altípusú betegségben. Az esetek közel fele klinikailag jelentős, azaz relapsust vagy második malignitás kialakulását jelző eseménynek bizonyult. A Hodgkin lymphoma és az autoimmun cytopeniák társulása, illetve az alapbetegség diagnózisa idején már manifeszt autoimmun cytopenia jelensége független rizikófaktorként ronthatja a várható teljes túlélést.

9. Summary

Hodgkin lymphoma (HL) is a malignant lymphoproliferative disease of monoclonal B-cell origin, the pathogenesis of which is due to the independent or combined action of genetic, immunological, and environmental causes. Modern risk- and response-adapted treatment modalities have made it a highly curable disease, but the management of primary refractory and relapsed patients remains a challenge. There is a strong clinical need to confirm clinicopathological parameters of prognostic value that can be used to identify those who require more aggressive treatment or can be protected from late complications.

We aimed to identify clinical parameters, which may predict a more severe course of HL, or an increased susceptibility to early or late relapse.

Late relapse of HL differs from early relapse in clinical course and response to treatment. Presence of B-symptoms and advanced stage disease at the time of diagnosis predispose to early relapse as opposed to late relapse. Hodgkin lymphoma presenting in the adolescent and young adult age groups, patients treated with radiotherapy only, and patients who went into remission in earlier decades have an increased risk of relapsing late. Expected overall survival of patients with late relapse of Hodgkin lymphoma is superior to the life expectancy of patients who relapse early and not significantly inferior to that of patients who remain in remission.

The prevalence of autoimmune cytopenias, a frequent feature in the clinical course of lymphoproliferative disorders, was higher in Hodgkin lymphoma with advanced stage disease and histological subtypes of cMC and cLD. Almost half of the cases were clinically significant, i.e., an event indicating relapse or the development of a second malignancy. The association of Hodgkin lymphoma with autoimmune cytopenias, or the presence of autoimmune cytopenia at time of lymphoma diagnosis, may be an independent risk factor for dismal overall survival.

10. Irodalomjegyzék

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7–30.
- [2] Driessen J, Visser O, Zijlstra JM, et al. Primary therapy and relative survival in classical Hodgkin lymphoma: a nationwide population-based study in the Netherlands, 1989–2017. *Leukemia.* 2020;35:494–505.
- [3] Bröckelmann PJ, Goergen H, Kohnhorst C, et al. Late relapse of classical Hodgkin lymphoma: An analysis of the German Hodgkin Study Group HD7 to HD12 trials. *J Clin Oncol.* 2017;35:1444–1450.
- [4] Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. 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;91:10962–10966.
- [5] Joos S, Menz CK, Wrobel G, et al. Classical Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy number gains of the short arm of chromosome 2. *Blood.* 2002;99:1381–1387.
- [6] Steidl C, Diepstra A, Lee T, et al. Gene expression profiling of microdissected Hodgkin Reed-Sternberg cells correlates with treatment outcome in classical Hodgkin lymphoma. *Lymphoid Neoplasia.* 2014;120:3530–3541.
- [7] Spina V, Brusca A, Cuccaro A, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131:2413–2425.
- [8] Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;116:3268–3277.
- [9] Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:539–573.
- [10] Gordon S, Maute R, Dulken B, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature.* 2017;545:495–499.

- [11] Mizuno R, Sugiura D, Shimizu K, et al. PD-1 Primarily Targets TCR Signal in the Inhibition of Functional T Cell Activation. *Front Immunol.* 2019;2019.00630.
- [12] Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol.* 2016;34:2690–2697.
- [13] Jóna A, Szodoray P, Illés A. Immunologic pathomechanism of Hodgkin's lymphoma. *Exp Hematol.* 2013;41:995–1004.
- [14] Nagel D, Vincendeau M, Eitelhuber A, et al. Mechanisms and consequences of constitutive NF- κ B activation in B-cell lymphoid malignancies. *Oncogene.* 2014;33:5655–5665.
- [15] Mack T, Cozen W, Shibata D, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med.* 1995;332:413–419.
- [16] Slivnick DJ, Ellis TM, Nawrocki JF, et al. The impact of Hodgkin's disease on the immune system. *Semin Oncol.* 1990;17:673–682.
- [17] Lyter DW, Bryant J, Thackeray R, et al. Incidence of human immunodeficiency virus-related and nonrelated malignancies in a large cohort of homosexual men. *J Clin Oncol.* 1995;13:2540–2546.
- [18] Rowlings PA, Curtis RE, Passweg JR, et al. Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1999;17:3122–3127.
- [19] Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood.* 2001;98:194–200.
- [20] Hsu JL, Glaser SL. Epstein-Barr virus-associated malignancies: Epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2000. p. 27–53.
- [21] Crawford DH. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2001;356:461–473.
- [22] Murray PG, Young LS. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019;134:591–596.

- [23] Green MR, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: Implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2012;18:1611–1618.
- [24] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375–2390.
- [25] Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin Lymphoma Across the Age Spectrum: Epidemiology, Therapy, and Late Effects. *Semin Radiat Oncol.* 2010;20:30–44.
- [26] Salati M, Cesaretti M, Macchia M, et al. Epidemiological Overview of Hodgkin Lymphoma across the Mediterranean Basin. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6:e2014048.
- [27] Miltényi Z, Simon Z, Páyer E, et al. Changing Patterns in the Clinical Pathological Features of Hodgkin Lymphoma: A Report from Debrecen, Hungary. *ISRN Hematol.* 2011;810708.
- [28] Pinczés L, Miltényi Z, Jóna Á, et al. How the Epidemiology of Hodgkin Lymphoma Changed in Debrecen, Hungary. *Med Res Arch.* 2016;4:1–13.
- [29] Patra S, Shankaralingappa S, Kaur K, et al. Hodgkin/Reed-Sternberg Cells in Peripheral Blood Smear: An Extremely Rare Phenomenon. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2021. 2021;epub:doi.org/10.1007/s12288-021-01419-8.
- [30] Váróczy L, Páyer E, Kádár Z, et al. Malignant lymphomas and autoimmunity — a single center experience from Hungary. *Clin Rheumatol.* 2012;31:219–224.
- [31] De Back TR, Kater AP, Tonino SH. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a concise review and treatment recommendations. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:613–624.
- [32] Crickx E, Poullot E, Moulis G, et al. Clinical spectrum, evolution, and management of autoimmune cytopenias associated with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2019;103:35–42.
- [33] Eisner E, Ley AB, Mayer K. Coombs'-positive Hemolytic Anemia in Hodgkin's Disease. *Ann Intern Med.* 1967;66:258–273.
- [34] Levine A, Thornton P, Forman S, et al. Positive Coombs test in Hodgkin's disease:

- significance and implications. *Blood*. 1980;55:607–611.
- [35] Xiros N, Binder T, Anger B, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol*. 1988;40:437–441.
- [36] Lechner K, Chen Y-A. Paraneoplastic autoimmune cytopenias in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:469–474.
- [37] Sud A, Hemminki K, Houlston RS. Candidate gene association studies and risk of Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2017;35:34–50.
- [38] Harley JB, Chen X, Pujato M, et al. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet*. 2018;50:699–707.
- [39] Vardhana S, Younes A. The immune microenvironment in Hodgkin lymphoma: T cells, B cells, and immune checkpoints. *Haematologica*. 2016;101:794–802.
- [40] Dimou M, Angelopoulou MK, Pangalis GA, et al. Autoimmune hemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenia at diagnosis and during follow-up of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:1481–1487.
- [41] Voltin CA, Goergen H, Baues C, et al. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol*. 2018;29:1926–1931.
- [42] 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;339:1506–1514.
- [43] Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*. 2012;30:3383–3388.
- [44] Diefenbach CS, Li H, Hong F, et al. 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;171:530–538.
- [45] Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. 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;99:1107–1113.
- [46] Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128:2489–2496.
- [47] Connors JM. ABVD, the Stanford V regimen, and BEACOPP for Hodgkin's lymphoma: What should an oncologist do? *Clin Lymphoma*. 2005;6:50–51.
- [48] Jiang Y, Chen Y, Huang R, et al. Comparison of the efficiency of ABVD versus BEACOPP for Hodgkin lymphoma treatment: a meta-analysis. *Int J Hematol*. 2016;104:413–419.
- [49] Bodis S, Henry-Amar M, Bosq J, et al. Late relapse in early-stage Hodgkin's disease patients enrolled on European Organization for Research and Treatment of Cancer protocols. *J Clin Oncol*. 1993;11:225–232.
- [50] Provencio M, Salas C, Millán I, et al. Late relapses in Hodgkin lymphoma: a clinical and immunohistochemistry study. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:1686–1691.
- [51] Green JA, Arnold AM, Macbeth FR, et al. Late Recurrence in Hodgkin's Disease: A Report of Two Cases. *Med Pediatr Oncol*. 1984;12:148–149.
- [52] Lee KM, Spittle MF. Hodgkin's Disease: A Case of Late Relapse. *Clin Oncol*. 1993;5:399.
- [53] Illés A, Bányai A, Vadász G, et al. Relapse of Hodgkin's disease after ten years. *Oncology*. 1995;52:284–286.
- [54] Dilek İ, Gürman G, Kuzu I, et al. Very Late Relapse in Hodgkin's Disease. *Tr J Med Sci*. 1999;29:493–496.
- [55] Shihabi S, Deutsch M, Jacobs SA. Very Late Relapse of Hodgkin's Disease. *Am J Clin Oncol*. 2001;24:576–578.
- [56] Mihaljevic BS, Jovanovic MDP, Jakovic LR, et al. Hodgkin's lymphoma relapse in the uterine cervix 15 years after the initial cure. *Med Oncol*. 2008;25:245–247.
- [57] Kutchuk M, Edelstein Y, Ellis MH. Late relapse of Hodgkin's lymphoma presenting as fatal hematemesis caused by an esophago-tracheo-arterial fistula. *Isr Med Assoc J*.

2009;11:637–638.

- [58] Brousset P, Schlaifer D, Meggetto F, et al. Persistence of the Same Viral Strain in Early and Late Relapses of Epstein-Barr Virus-Associated Hodgkin's Disease. *Blood*. 1994;84:2447–2451.
- [59] Siebert R, Fossa A, Kaiser W, et al. Recurrence of Hodgkin's Disease after 10 or More Years: Late Relapse or de-Novo Malignancy Due to HLA-DPB 1 *0301=Linked Susceptibility? *Leuk Lymphoma*. 1997;26:121–125.
- [60] Obermann EC, Mueller N, Ruffe A, et al. Clonal Relationship of Classical Hodgkin Lymphoma and Its Recurrences. *Clin Cancer Res*. 2011;17:5268–5274.
- [61] Brierley JD, Rathmell AJ, Gospodarowicz MK, et al. Late relapse after treatment for clinical Stage I and II Hodgkin's disease. *Cancer*. 1997;79:1422–1427.
- [62] Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Dimopoulou MN, et al. Very late relapses occurring at least 5 years after the initiation of treatment with chemotherapy or combined modality therapy in patients with Hodgkin: incidence, risk factors and outcome. *Haematologica*. 2016;101:52.
- [63] Magyari F, Kósa K, Berecz R, et al. Employment status and health related quality of life among Hodgkin-lymphoma survivors' – results based on data from a major treatment center in Hungary. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15:180.
- [64] Jóna Á, Miltényi Z, Ujj Z, et al. Late pulmonary complications of treating Hodgkin lymphoma: bleomycin-induced toxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:1291–1297.
- [65] Viviani S, Mussetti A, Bartolo O Di, et al. Late Relapse in Hodgkin Lymphoma (HL): A Retrospective Analysis of Patients Enrolled on Clinical Trials at the Istituto Nazionale Tumori of Milan (INT-MI). *Blood*. 2015;126:2697.
- [66] Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the immune system: Mechanisms and therapeutic targets. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:S422–S428.
- [67] Koh YW, Kang HJ, Yoon DH, et al. Changing trend of Epstein-Barr virus association in Hodgkin lymphoma in the Republic of Korea. *Ann Hematol*. 2013;92:1653–1660.
- [68] Volkova M, Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7:214–220.

- [69] Nukui J, Takahashi H, Tokunaga M, et al. Successful treatment with brentuximab vedotine for a patient with very late relapse of limited stage classic Hodgkin lymphoma. *Int Cancer Conf J*. 2021; <https://doi.org/10.1007/s13691-021-00510-1>.
- [70] Keller SF, Kelly JL, Sensenig E, et al. Late relapses following high-dose autologous stem cell transplantation (HD-ASCT) for Hodgkin's lymphoma (HL) in the ABVD therapeutic era. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:640–647.
- [71] El-Galaly TC, Mylam KJ, Brown P, et al. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica*. 2012;97:931–936.
- [72] Dann EJ, Berkahn L, Mashiach T, et al. Hodgkin lymphoma patients in first remission: routine positron emission tomography/computerized tomography imaging is not superior to clinical follow-up for patients with no residual mass. *Br J Haematol*. 2014;164:694–700.
- [73] Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, et al. No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study. *Br J Haematol*. 2016;173:236–244.
- [74] Howell SJ, Grey M, Chang J, et al. The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: A review of 955 cases seen in a regional cancer centre. *Br J Haematol*. 2002;119:408–411.
- [75] Levis A, Pietrasanta D, Godio L, et al. A large-scale study of bone marrow involvement in patients with Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004;5:50–55.
- [76] Voltin CA, Goergen H, Baues C, et al. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: Results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol*. 2018;29:1926–1931.
- [77] Desai MK, Brinton RD. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:265.
- [78] Wang J, Van Den Berg D, Hwang AE, et al. DNA methylation patterns of adult survivors of adolescent/young adult Hodgkin lymphoma compared to their unaffected monozygotic twin. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:1429–1437.
- [79] Mancao C, Altmann M, Jungnickel B, et al. Rescue of “crippled” germinal center B cells

from apoptosis by Epstein-Barr virus. *Blood*. 2005;106:4339–4344.

- [80] Kristinsson SY, Landgren O, Sjöberg J, et al. Autoimmunity and risk for Hodgkin's lymphoma by subtype. *Haematologica*. 2009;94:1468–1469.
- [81] Siddiqui N, Aleem A. Autoimmune haemolytic anaemia preceding the diagnosis of Hodgkin's disease: a report of two cases and review of the literature. *J Pak Med Assoc*. 2009;59:316–319.
- [82] Platonov M, Moiseev S, Michailova N. A Clinical Case of Immune Thrombocytopenia Associated with PD-1 Inhibitor (nivolumab) Treatment in a Patient with Recurring Hodgkin's Lymphoma. 23rd Eur Hematol Assoc Congr. Stockholm: Wolters Kluwer Health Inc.; 2018. p. PB2015.

11. Tárgyszavak

Tárgyszavak: Hodgkin lymphoma, késői relapsus, autoimmun cytopenia, autoimmun hemolyticus anaemia, autoimmun thrombocytopenia, relapsus-mentes túlélés, teljes túlélés

Keywords: Hodgkin lymphoma, late relapse, autoimmune cytopenia, autoimmune haemolytic anaemia, autoimmune thrombocytopenia, relapse-free survival, overall survival

12. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Illés Árpád Professzor úrnak, aki az első munkanapomtól kezdve kellő határozottsággal, de mindig következetesen igyekszik irányt mutatni, hogy ne csak a mindennapi orvosi teendők, hanem a tudományos munka és az élet fontos dolgaiban is jobbá váljak.

Köszönöm Miltényi Zsófia tanárnőnek, hogy mentorként és barátként is bármikor számíthattam rá, biztonsággal hallgathatok a tanácsaira, iránymutatására, mely nem csak a szakma, hanem az élet rögzös útján is terelget.

Hálás köszönet illeti Magyar Ferenc és Jóna Ádám adjunktus urakat, akik nem múló türelemmel és lelkesedéssel osztják meg velem tapasztalataikat és önzetlenül segítenek a mindennapokban.

Köszönöm Rejtő László tanár úrnak és Selmeczi Anna doktornőnek, hogy hallgató koromban az Ő szemükön keresztül ismerkedhettem meg a hematológiával, ami egy életre szóló elköteleződéshez vezetett a szakterület iránt.

Szeretném megköszönni Hodosi Katalinnak a statisztikai számításokban nyújtott segítségét, illetve azt, hogy kifinomult kritikai érzékével szüntelenül próbál tudományos igényességre nevelni.

Köszönöm közleményeim Társszerzőinek, Kollegáimnak és a Hematológiai Tanszék minden munkatársának a segítséget az eddigi munkám során.

Köszönöm Szüleimnek, Családomnak, Páromnak és Barátaimnak, hogy a munkám során kellő türelemmel és megértéssel támogatnak.

13. Közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/440/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pinczés László Imre
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Pinczés, L. I.**, Szabó, R., Miltényi, Z., Illés, Á.: The impact of autoimmune cytopenias on the clinical course and survival of Hodgkin lymphoma.
Int. J. Hematol. 113 (2), 175-182, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-020-03021-6>
IF: 2.49 (2020)
2. **Pinczés, L. I.**, Miltényi, Z., Illés, Á.: Young adults diagnosed with Hodgkin lymphoma are at risk of relapsing late: a comprehensive analysis of late relapse in Hodgkin lymphoma.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 144 (5), 935-943, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-018-2613-9>
IF: 3.332

További közlemények

3. Illés, Á., **Pinczés, L. I.**, Egyed, M.: A pharmacokinetic evaluation of ropeginterferon alfa-2b in the treatment of polycythemia vera.
Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 17 (1), 3-7, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2021.1839050>
IF: 4.481 (2020)
4. Simon, Z., Virga, B., **Pinczés, L. I.**, Méhes, G., Miltényi, Z., Barna, S., Szabó, R., Illés, Á.:
Transition Between Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma: Our
Histopathological and Clinical Experience With Patients With Intermediate Lymphoma.
Pathol. Oncol. Res. 27, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2021.625529>
IF: 3.201 (2020)
5. Nagy, Á., Bártai, B., Kiss, L., Marx, A., **Pinczés, L. I.**, Papp, G., Kacs Kovics, I., Alpár, D., Bódor, C.:
Folyadékbiopszia-vizsgálatok alkalmazási lehetőségei az onkohematológiában.
Hematol. Transzfuziol. 53 (3), 144-156, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2020.53.3.3>





6. **Pinczés, L. I.**, Magyari, F., Reményi, G., Pfliegler, G., Barna, S., Bedekovics, J., Illés, Á.:
Intravascular Occlusion by Leukemic Blast Cells Causing Multiplex Hand Necrosis in a Patient with Acute Myeloid Leukemia.
Pathol. Oncol. Res. 26 (2), 1349-1351, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-019-00636-x>
IF: 3.201
7. **Pinczés, L. I.**, Szabó, R., Illés, Á., Földeák, D., Piukovics, K., Szomor, Á., Gopcsa, L., Miltényi, Z.:
Real-world efficacy of brentuximab vedotin plus bendamustine as a bridge to autologous hematopoietic stem cell transplantation in primary refractory or relapsed classical Hodgkin lymphoma.
Ann. Hematol. 99, 2385-2392, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04204-1>
IF: 3.673
8. Nyilas, R., Farkas, B., Bicskó, R. R., Magyari, F., **Pinczés, L. I.**, Illés, Á., Gergely, L.: Interim PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma may facilitate identification of good-prognosis patients among IPI-stratified patients.
Int. J. Hematol. 110 (3), 331-339, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-019-02690-2>
IF: 2.245
9. **Pinczés, L. I.**, Molnár, S., Telek, B., Illés, Á.: A Case of Therapy-related Acute Myeloid Leukemia Following Treatment with 5-Fluorouracil.
Cureus. 10 (12), 1-6, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.3769>
10. Molnár, Z., **Pinczés, L. I.**, Piukovics, K., Istenes, I., Wolf, K., Csukly, Z., Szomor, Á., Illés, Á., Miltényi, Z.: Relabáló/refrakter Hodgkin-lymphoma brentuximab vedotin kezelése.
Orvosi Hetilap. 158 (41), 1630-1634, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30867>
IF: 0.322
11. **Pinczés, L. I.**, 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.





12. Selmeczi, A., Udvardy, M., Illés, Á., Telek, B., Kiss, A., Batár, P., Reményi, G., Szász, R., Ujj, Z., Márton, A., Ujfalusi, A., Hevessy, Z., **Pinczés, L. I.**, Bedekovics, J., Rejtő, L.: Heveny myeloid leukaemiás betegeink kezelésével szerzett tapasztalataink (2007-2013).
Orv. Hetil. 155 (17), 653-658, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29884>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 22,945

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,822**

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

Debrecen, 2021.09.17.



14. Függelék

- Az egyetemi doktori értekezést megalapozó közlemények