

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

A HODGKIN-LYMPHOMA KEZELÉSÉNEK KÉSŐI
SZÖVŐDMÉNYEI

DR. MILTÉNYI ZSÓFIA

2005.



Témavezető: Dr. Illés Árpád egyetemi docens

Programvezető: Dr. Nemes Zoltán egyetemi tanár

DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	2
Bevezetés	4
Célkitűzések	12
Betegek és módszerek	13
Eredmények	19
<i>A HL kezelésének késői cardiovascularis szövődményei</i>	19
<i>Hypothyreosis kezelt HL-es betegekben</i>	26
<i>Mellékpajzsmirigy károsodás vizsgálata kezelt HL-es betegek között</i>	29
<i>Vese- és ureter eltérések kezelt HL-es betegek között</i>	30
<i>Arteria carotis eltérések kezelt HL-es betegekben</i>	32
<i>Gyógyult HL-es betegeink kezelésének késői szövődményei</i>	39
Megbeszélés	44
Összefoglalás, megállapítások	66
Irodalomjegyzék	67
Publikáció	80
Szcientometria	85
Köszönetnyilvánítás	86

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE: angiotenzin konvertáló enzim

ABVD: adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin

BEACOPP: bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison

CEP: CCNU, etoposid, chlorambucil, prednison

CMT: combined modality treatment (kombinált kemo- és radioterápia)

COPP/ABV: cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison/adriamycin, bleomycin, vinblastin

CT: komputer tomographia

CV(O)PP: cyclophosphamid, vinblastin (vincristin), procarbazin, prednison

CV: cardiovascularis

DEOEC: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

DHAP: dexamethason, cytarabin, cisplatin

EBV: Epstein-Barr virus

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

fT3: szabad trijód-tironin

fT4: szabad tiroxin

GM-CSF: granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor

HIV: Human Immundeficiencia Virus

HK: Hodgkin-kór

HL: Hodgkin-lymphoma

HRSs: Hodgkin és Reed Sternberg sejt

IPS: International Prognostic Score (Nemzetközi Prognosztikai Érték)

kHL: klasszikus Hodgkin-lymphoma

KR: komplett (teljes) remisszió

KRu: bizonytalan komplett remisszió

KT: kemoterápia

LAD: bal elülső leszálló coronaria ág

LAG: bipedal hasi lymphangiographia

LD: lymphocyta szegény

LP: lymphocyta gazdag

LMP: látens membrán protein

MC: kevert sejtes

MOPP: mustárnitrogén, vincristin, procarbazin, prednison

MRI: magmágneses rezonancia

nLPHL: nodularis lymphocyta predomináns Hodgkin-lymphoma

ND: nem differenciálható

NR: nem reagáló

NS: nodular sclerosis

PET: pozitron emissziós tomographia

PR: partialis (részleges) remisszió

REAL/WHO: Revised European-American Lymphoma/World Health Organization.

RT: radioterápia

SPECT: single photon emission computed tomography

sTSH: szuperszenzitív thyreoideastimuláló hormon

TIA: tranziens ischaemias attack

UH: ultrahang

BEVEZETÉS

A nyirokcsomók megnagyobbodásával és a lép gócos infiltrációjával járó kórképet hét beteg esete kapcsán elsőként, 1832-ben, Thomas Hodgkin írta le (1). A betegséget első leírója után hosszú ideig Hodgkin-kórnak (HK) nevezték, mivel annak infekzív, vagy malignus eredete tisztázatlan volt. Az utóbbi három évtized intenzív experimentális és klinikai kutatásainak köszönhető, hogy a betegség etiopatogenezisééről, lefolyásáról egyre többet tudunk, és ennek hatására a kezelési módszerekben is lényeges változások történtek, melyek segítségével napjainkban már a betegek döntő többsége tartósan komplett remisszióba kerül, illetve meggyógyul.

Ma már tisztázott, hogy a HK malignus lymphoproliferatív betegség, mely típusos klinikai és morfológiai jellemzőkkel bír. A betegség eredetének vizsgálatát nehezítette, hogy a HK által infiltrált nyirokcsomók sajátos mikroanatómiai szerkezettel rendelkeznek, a kevés —mindössze 1-2%—, morfológiailag kóros, daganatos mononukleáris és multinukleáris sejtet (azaz a Hodgkin- és Reed-Sternberg sejteket) T és B lymphocytákból, histiocytákból, eozinofilekből és plazmasejtekből álló reaktív infiltrátum veszi körbe. Ez jelentős nehézséget okozott ezen daganatos óriássejtek vizsgálatakor. A Hodgkin- és Reed-Sternberg sejtek előalakjainak meghatározásához a csontvelői eredetű sejtekre típusos sejtvonalmarkerek expresszióját kimutató immunhisztokémiai módszereket alkalmaznak. Az utóbbi évek mikromanipuláris „egysejt” vizsgálatai megállapították, hogy a HK monoklonális B-lymphocyta eredetű lymphoma, és két, patogenezisében is különböző csoportra osztható, a nodularis lymphocyta predomináns Hodgkin-lymphomára (nLPHL) és a klasszikus Hodgkin-lymphomára (kHL). A kHL-ban további négy szövettani alcsoportot különböztetünk meg, a kevert sejtes, a nodularis sclerosis, a lymphocytaszegény és a lymphocyta-túlsúlyos klasszikus HL. Nodularis LPHL-ban a daganatos sejtek B-sejt felszíni markereket (CD19, 20,

22) hordoznak és IgV_H gének klonálisan átrendezettek, szomatikusan hipermutáltak, intaktak és funkcionálnak. A kHL-ban a daganatos sejtek csak ritkán B-sejt marker pozitívak és CD30 és/vagy CD15 antigén pozitívak, azonban az IgV_H gének itt is klonálisan átrendezettek, szomatikusan hipermutáltak, de nem funkcionálnak. Ezek alapján mindkét csoportban igazolható volt a B lymphocytá eredet, ma már a betegséget Hodgkin-lymphomának nevezzük, és így a legújabb REAL/WHO malignus lymphoma osztályozás is tartalmazza (2). Bár a HRS sejtek eredete nyilvánvalóvá vált, a HL etiológiája továbbra sem tisztázott, eltérő tünetei, különböző megjelenési formái és klinikai lefolyása miatt több etiológiai tényező valószínű a genetikai és környezeti tényezők, valamint az immunrendszer kölcsönhatásával. A genetikai tényezők szerepét sugallja, hogy a HL-es betegek ikertestvér vizsgálata során homozygota testvéreknél százszorosa volt a betegség jelentkezésének valószínűsége a kétpetűjű ikrekhez képest (3). Ennek ellenére a patogenezisben esetleg szerepet játszó típusos genetikai/kromoszóma eltérés nem ismert. Az immunológiai tényezők szerepét a HL-es betegeknek észlelt, döntően celluláris immunhiány, immunregulációs zavar támasztaná alá. Ezt megerősíteni látszik az a tény, hogy a HL gyakoribb primer és szerzett immunhiányos állapotokban. Több korábbi —főleg epidemiológiai— adat infektív ágens, leginkább ubikviter vírus szerepére utal. Az Epstein-Barr vírus (EBV) etiológiai szerepét számos tényező erősíti:

1. a betegség kialakulásának kockázata a korábban mononucleosis infectiosán átesett fiatal felnőttek között háromszoros.
2. A HL-es betegek EBV ellenes antitesttitere mind a diagnózis idején, mind pedig évekkel a lymphoma kialakulása előtt már igazoltan nagyobb.
3. A klonális EBV genom és annak terméke (LMP-látens membrán protein) a kHL esetek 20-80%-ban a HRS sejtekben kimutatható, és ezek klonalitása arra utalhat, hogy a HL egyetlen fertőzött sejtéből alakulhat ki (4). A nLPHL kiváltó okáról, kialakulásának lépéseiről még kevesebbet tudunk.

A HL-nak nincs állatkísérletes modellje, így az epidemiológiai vizsgálatok hasznosak lehetnek az etiológiai kutatásokhoz is. A betegek és a betegség különböző jellemzőiben jelentős földrajzi és szocio-gazdasági eltérések vannak. A HL nemzetközi incidenciája (5, 6) – Ázsiát kivéve, ahol ritka – mindkét nemben viszonylag kis eltéréseket mutat, nőknél 0,9-3,0/100000, férfiaknál 1,5-4,5/100000, általában 1,4-1,5:1 arányú férfi dominancia van. Hazánkban előfordulása átlagos (7, 8, 9, 10), évente kb. 160-200 új eset fordul elő. Jól ismert a HL bimodális kormegoszlása, a legtöbb eset a 20-30 és az 50-60 évesek között észlelhető, ez mutatja, hogy leginkább a munkaképes korban lévők betegsége, így társadalmi jelentősége is igen nagy.

A HL felismerésekor a betegek fele panaszmentes, leggyakoribb tünet a fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodás, ritkább a hepatosplenomegalia jelenléte. A betegséget általában szabályos terjedés jellemzi egyik nyirokcsomórégióról a szomszédos másakra (11), de véráram útján is terjedhet, így magyarázható a csontok, lép és máj érintettsége (12). Az előrehaladott stádiumú betegeknél az ún. B tünetek gyakrabban jelentkeznek (a 38 °C fokot meghaladó láz, 6 hónap alatt a testsúly több mint 10 %-ának elvesztése és az éjszakai izzadás). Korábban patológiai stádium meghatározás történt (stádium megállapító laparotomia és splenectomia), mely napjainkra a korszerű radiológiai képalkotó vizsgálatok elérhetővé válásával kiszorult a gyakorlatból. A napjainkban is végzett klinikai stádiumbeosztáshoz szükséges a gyanús nyirokcsomóból történő biopsziás mintavétel, ennek klasszikus és immunhisztokémiai szövettani vizsgálata, részletes anamnézislevét, fizikális vizsgálat, laborvizsgálatok (We, vérkép, szérum biokémia, HIV teszt, β 2 mikroglobulin, összfehérje és albumin meghatározás) valamint képalkotó vizsgálatok, így 2 irányú mellkas röntgen felvétel, nyaki, axillaris, hasi és kismedencei ultrahang, egésztest CT (nyaki, mellkasi, hasi, kismedencei) és a csontvelő vizsgálatára egyoldali crista biopsia). Kiegészítő vizsgálatok közé tartozik a bipedal hasi lymphangiographia (LAG) (mely ma már háttérbe szorult), az

egésztest gallium nyirokcsomó scan, a csont röntgenfelvételek és szcintigráfias vizsgálat, a magmágneses rezonancia (MRI), és a pozitron emissziós tomographia (PET) (egyre gyakrabban). A PET-nek nemcsak a primer stádium meghatározásában, hanem még inkább kezelés után az aktív daganatos szövet és a necrotikus reziduális tumormassza elkülönítésében van jelentősége (13). A betegség stádiumbeosztása az 1971-es Ann Arbor-i osztályozás szerint történt, majd 1989-től ennek Cotswolds-i módosítása alapján (14), mely már figyelembe vesz egyéb prognosztikai tényezőkkel kapcsolatos információkat is, így a megbetegedett régiók számát, az ún. bulky disease-t, az extranodalis terjedést és a subdiaphragmatikus betegség kiterjedését (1. táblázat) (15).

1. táblázat

A Cotswolds-i stádiumbeosztás

Stádium	Leírás
I. stádium	Egyetlen nyirokcsomó vagy limfoid struktúra (pl: lép, thymus, Waldeyer gyűrű), illetve egyetlen extralymphaticus terület érintett
II. stádium	A rekeszizom ugyanazon az oldalán két vagy több nyirokcsomó-régió érintett (ha mindkét oldalon érintettek a hilusi nyirokcsomók, akkor a betegség a III. stádiumba tartozik); csak egy extranodalis szervnek vagy területnek és nyirokcsomó-régió(i)nak lokalizált összefüggő érintettsége a rekeszizom ugyanazon oldalán (IIE). Az érintett anatómiai régiók számát alsó indexben kell feltüntetni
III. stádium	A rekeszizom mindkét oldalán érintettek a nyirokcsomó-régiók (III.), melyhez általában a lép érintettsége (IIIs) vagy csak egy extranodalis szerv (IIIE) lokalizált összefüggő érintettsége társul, illetve mindkettő (IIISE)
III/1	A lép nyirokcsomóinak, illetve a hilusi, coeliacalis vagy portalis nyirokcsomók érintettségével vagy anélkül
III/2	A paraaorticus, mesenterialis nyirokcsomók és az ileum nyirokcsomóinak érintettségével
IV. stádium	Egy, vagy több extranodalis szerv, szövet diffúz vagy disszeminált érintettsége, a megfelelő nyirokcsomó érintettséggel, vagy anélkül
Bármelyik betegségstádiumban használható jelölések	
A	Nincsennek tünetek
B	Láz (testhőmérséklet>38C), kifejezett éjszakai izzadás, az elmúlt 6 hónap alatt a testtömeg több mint 10%-ának elvesztése ismeretlen okból
X	Nagy tumortömegű betegség ("bulky disease") (a nyirokcsomótömeg maximális kiterjedése 10 cm-nél nagyobb; a mediastinum több mint egyharmadával szélesebb)
E	Egyetlen extranodalis szerv érintett összefüggően vagy az ismert nodalis résztől proximalisan
KRu	kezelés utáni tisztázatlan komplett remissio

Megfigyelték, hogy az azonos Ann-Arbor-i stádiumba sorolt betegeknek is különböző a hosszú távú prognózisa és túlélése, és ez a prognosztikai tényezők intenzív vizsgálatához vezetett. Napjainkban a stádiumba soroláskor több olyan klinikai tényezőt is figyelembe veszünk, mellyel a korai stádiumokba (I-II. stádium) tartozó betegeket egy további kedvező vagy kedvezőtlen csoportba sorolhatunk, és a kezelést ehhez igazítjuk. Előrehaladott stádiumú (III-IV. stádium) betegeknél az International Prognostic Score (IPS) került bevezetésre, mely azt a célt szolgálta, hogy ki lehessen választani azokat a betegeket, akiknél intenzívebb kezelés szükséges, vagy éppen a terápia redukálására van szükség (de ez még mindig kísérleti jellegű). A HL korai kedvező, korai kedvezőtlen (intermedier) és előrehaladott stádiumba sorolása hatékony a kockázathoz igazított kezelés kiválasztásában (16), az „alul”- és „túl” kezelések elkerülésében.

A HL kezelése a stádiumtól és prognosztikai faktoroktól függően radioterápiából (RT) és/vagy a kemoterápiából (KT) áll. Az első hazai tapasztalatokról 1936-ban Ratkóczy számolt be, tartós gyógyulást még nem tudtak elérni (16). Az 1950-es évek elejéig kis dózisu, lokális orthovoltos röntgenkezelést alkalmaztak, rossz hatásfokkal (16, 17, 18). Peters 1958-ban megjelent közleményében javasolta a RT módszerének átalakítását (19), ezt végleges formában 1962-ben Kaplan dolgozta ki, nagymezős, egyszerre több nyirokrégiót érintő, részben preventív sugárkezelés formájában (20). Így az 1970-es években a megavoltos sugárforrások alkalmazásával terjedtek el a kiterjesztett mezős, mantle (köpeny), fordított Y, (sub) total-nodal kezelések, jelentősen megnövelve a túlélést I-III/A stádiumokban. Azonban a nagymezős, nagy összdózisu kezeléseknél felismerésre kerültek a késői szövődményei, melyek a betegek életminőségét és élettartamát jelentősen csökkentették (21, 22, 23, 24, 25, 26). Így napjainkra már jelentős változások történtek, a kiterjesztett mezős sugárkezelés háttérbe szorult, helyette az ún. érintett mezős kezelések kerültek előtérbe, csökkentett mezőmérettel, kisebb összdózissal (27, 28, 29, 30, 31). Önállóan ma már sugárkezelést csak a

nodularis lymphocytæ prædomináns HL I/A stádiumú, kedvező prognosztikai tényezőkkel járó formájában javasolnak.

Az 1970-es évekig a RT-t monokemoterápiával egészítették ki szükség esetén. Később beigazolódott, az eltérő hatású és támadáspontú gyógyszerek kombinált, ciklikus alkalmazásának előnye, hogy a toxicitás fokozása nélkül is lehet erősebb tumorpusztító hatást elérni. DeVita és mtsai az 1970-ben közölt MOPP (mustárnitrogén, vincristin, procarbazin, prednison) típusú polikemoterápia alkalmazásával kimagasló eredményeket értek el, 50 %-os gyógyulást előrehaladott stádiumú betegeknél (32). A mellékhatások csökkentése és a túlélési eredmények javítása céljából több polikemoterápiás protokollt dolgoztak ki, melyek nagy része a MOPP-séma változatának volt tekinthető, és a terápiás eredményekben várt javulást nem igazolták (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41). A MOPP és változatainak használatával az előrehaladott stádiumú HL-es betegek 50-80 %-a került komplett remisszióba, de kb. egyharmaduknál relapsus jelentkezett, valamint két késői szövődményt fontos megemlíteni a sterilitást és a második hematológiai daganatok jelentkezését (23, 25, 28, 42, 43). Bonadonna és mtsai 1975-ben ismertették az ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin és dacarbazin) protokollt, mellyel (minthogy a MOPP polikemoterápiával nem keresztretesztens citosztatikumokat tartalmaz) sikeresen kezeltek MOPP kezelésre nem reagáló, vagy rövid időn belül relabált betegeket (44). A kezelés hatásosságát felismerve első vonalbeli kezelésként is kezdték használni önállóan, vagy MOPP-val kombinálva (28, 45, 46, 47, 48, 49). A kombinációtól a szövődmények csökkenését várták az eltérő mellékhatásprofil és a használt kisebb dózisok miatt. Igazolódott, hogy az ABVD elsődleges kezelésként hatásosabb, mint a MOPP és a mellékhatásprofilja is kedvezőbb, valamint összehasonlítva a hibrid, vagy alternáló kezeléssel /MOPP/ABV(D)/ hatásuk egyenlő és az ABVD-nek kevesebb a mellékhatása. Ezért az ABVD lett az elsőként választandó (standard) polikemoterápia a HL kezelésében, s ez napjainkra sem változott. Az 1990-es évektől indultak el olyan klinikai

tanulmányok, melyek a dózisintenzitással foglalkoztak. A legtöbb tanulmányban etopozidot használtak új kemoterápiás szerként kombinációban (pl.: Stanford V, VAPEC-B, ChlVPP/EVA, BEACOPP), és a citosztatikumokat nagyobb dózisban alkalmazták, mint az ABVD-t.

Jelenleg korai stádiumokban a legelterjedtebb kezelési stratégia 2-6 ciklus (a ciklusszám a prognózistól függ) ABVD kezelés az ezt követő kiindulási terület érintett mezős (20-35 Gy összdózisú) RT-vel. Annak eldöntése, hogy a kemoterápia önmagában elegendő-e a korai betegség kezelésére további vizsgálatokat igényel. Előrehaladott stádiumokban igazolódott, hogy az antraciklin tartalmú kemoterápiát követő adjuváns radioterápia csak azoknál kedvező, akik csak részleges remisszióba kerültek, míg az önmagában alkalmazott kemoterápia után teljes remisszióba kerülteknél nem előnyös a konszolidációs RT. A mai ajánlások szerint III-IV stádiumú betegeknél 6-8 ciklus ABVD és PR-nál 35 Gy érintett mezős RT javasolt. A progresszív vagy relabált betegségben a korábbi kezeléstől függően RT, KT, vagy leginkább a nagy dózisú kemoterápiát követő autológ őssejt-transzplantáció a választandó kezelés.

Jelenleg kísérletek folynak a malignus sejtekhez specifikusan kötődő antitesteken (pl.: CD30 ellenes antitest) alapuló passzív immunterápiával, a sejtes immunválaszt a citokineken, a tumorvakcinákon vagy a géntranszferen keresztül moduláló aktív immunterápiával is. A kísérletes stratégiák kemoterápiával való kombinációja jelentheti a jövő terápiás lehetőségeit (15).

A HL-es betegek az utóbbi évtizedekben, a stádiumhoz és a prognosztikai tényezőkhez illesztett polikemoterápiával (KT) és/vagy radioterápiával (RT), valamint az utóbbi években a nagydózisú kezelés autológ hemopoetikus őssejt-szupportációval történő alkalmazásával 75-90 %-ban komplett remisszióba (KR) kerülnek, és többségükben meggyógyulnak (50, 51). A HL kezelésében három időszakot különíthetünk el: 1960-1985

között a betegség irányú, 1985-1995 között a kezelés orientált, és 1995-től napjainkig a beteg központú periódust. Míg az első időszakban a fő cél a Hodgkin-lymphomás túlélés növelése volt, addig napjainkra – felismerve a kezelések késői szövődményeit, melyek a túlélést és az életminőséget döntően befolyásolják- a beteg meggyógyítása lett a cél, de a lehető legkevésbé toxikus terápiával. Az általános cél, hogy minél több HL-es beteg gyógyuljon meg és a hosszú távú túlélés ne különbözzön az átlagpopulációétól. Az 1960-80-as években kezelt HL-ás betegek halálozási adatait elemezve egyértelmű, hogy a HL-ból eredő halálozást 15 évvel a kezelést követően a kezelések szövődményeiből eredő halálozások meghaladják, és ezen időszakot követően is fokozatosan emelkednek, és így a halálozási arány hosszú távon jóval nagyobb, mint az átlagpopulációban, főként a második malignus daganatok és a cardiovascularis szövődmények miatt (52). Az utóbbi években a HL kezelésében bekövetkezett változásoktól a késői szövődmények csökkenését reméljük, de a korábban kezelt hosszan túlélő, illetve gyógyult betegeknél e szövődmények határozzák meg elsősorban az életminőséget és élettartamot.

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 1975 óta tart a HL-es betegek kezelése, gondozása. Eddig összesen közel 600 HL-beteg került kezelésre és gondozásba. 1998-ban kapcsolódtam be a klinika HL-es betegeinek vizsgálatába, közöttük vizsgáltuk a kezelések késői szövődményeit, különösen a RT vonatkozásában, és egyetemi doktori értekezésemben ezeket gyűjtöttem össze.

CÉLKITŰZÉSEK

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

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

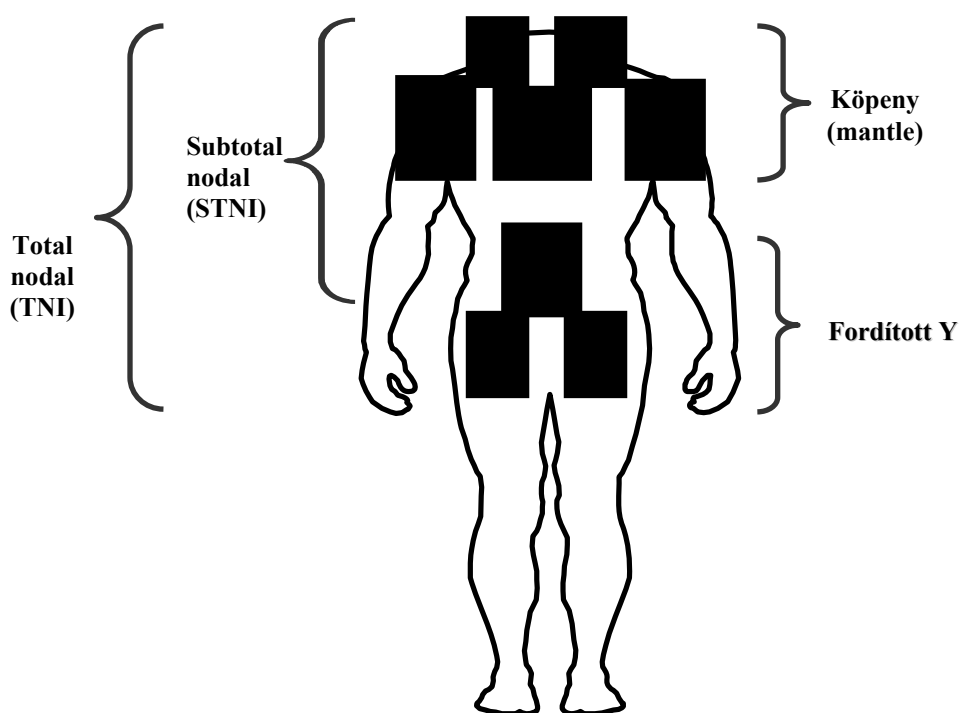
Általános elvek

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1975-2004 között kezelt és gondozás alatt állt, vagy álló Hodgkin-lymphomás betegek adatait elemeztem. Az adatgyűjtéshez a rendelkezésre álló írásos és számítógépes dokumentációkat (ambulánslapokat, kórlapokat, klinikai és kórbonctani zárójelentéseket) és a Medsolution egészségügyi informatikai programrendszert használtam. Azokat a betegeket, akiknek adatai nem teljes mértékben álltak rendelkezésre nem kerültek be a vizsgálatokba. 2004 végéig összesen közel 600 HL-es beteg adatai álltak rendelkezésemre. A különböző vizsgálatokat ezen betegek csoportjain végeztem, minden esetben pontosan megadva az esetszámot és a vizsgált időtartamot is.

A HL diagnózisát minden esetben a megfelelő szövettani mintából történő hisztopatológiai vizsgálat biztosította, melyek döntő többségben a DEOEC Patológiai Intézetében történtek. A szövettani altípus meghatározása korábban a Rye-osztályozás (53) szerint, az utóbbi időben pedig a REAL/WHO klasszifikáció (2) alapján történt, a szövettani altípusokat általánosan használt angol nevük kezdőbetűivel jelöltem. Az 1970-es években még időnként patológiai stádium meghatározás történt, így staging laparotomiát, splenectomiát is végeztek (54, 55), döntően azonban klinikai stádium meghatározás történt — és történik azóta is — az Ann–Arbor-i (56) beosztás, és később annak Cotswolds-i módosítása alapján (14).

A betegek kezelése mindig az éppen érvényben lévő terápiás protokollok szerint történt. A vizsgálatok során részleteztük a RT formáját (érintett vagy kiterjesztett mezős, mantle, fordított Y, vagy (sub)total-nodal), az alkalmazott napi- és összdózist. A RT a betegek döntő többségében a DEOEC Radiológiai Klinika Sugárterápiás Osztályán történt, egy 1963-ban telepített Gravicert típusú, magyar gyártmányú telekobalt készülékkel, leggyakrabban 40

Gray (Gy) összdózisban (26-44 Gy), napi 2 Gy dózisban, hetente 5 alkalommal. A berendezés jellemzője volt, hogy csak meghatározott méretű, álló mezőket lehetett alkalmazni, az egy nagymezős kezelésre nem volt alkalmas. Emiatt a rekesz feletti és alatti nyirokcsomók egyidejű kezelésére Strickstock és Musshoff leírása és javaslata alapján az ún. additív kezelési technikát alkalmazták (57). Szimulátor hiányában viszont a módszer minimális átdolgozására volt szükség (1. ábra).



1. ábra

Az additív sugárkezelési technika formái

A mantle és fordított Y kezelési mezők több részből álltak, a gócdózist a test közepére számolták, naponta csak egy irány használatára volt lehetőség a hosszú kezelési idő és a kapacitás-problémák miatt. A nyaki és supraclavicularis régiók kezelése csak egy irányból (előről) történt. A lokalizálást és a mezőellenőrző felvételeket egy átalakított UV-4B röntgenkészülékkel végezték (58). A mezőillesztés kezdetben kézi, majd 1980-tól

számítógépes izodózis-eloszlásméréssel történt, egyéni tervezéssel. 2000-től fokozatosan megszűnt a több mező alkalmazása, és ezzel egyidőben az újabb terápiás protolloknak megfelelően egyre inkább az érintett mezős [involved field (IF)] technika vált elsődlegessé, kisebb összadózissal. Kezdetben monokemoterápia, majd az elsődleges polikemoterápia 1990-ig leggyakrabban CV(O)PP (cyclophosphamid, vinblastin (vincristin), procarbazin, prednison), 1990-től COPP/ABV (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison/adriamycin, bleomycin, vinblastin), majd 1999-től ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) volt. Az ismételt kezelésre többségében BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison), DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatin), és CEP (CCNU, etoposid, chlorambucil, prednison) polikemoterápiás kezelést alkalmaztunk.

A terápia hatásának lemerése a kezelés közben folyamatosan, illetve befejezése után egy hónap múlva a WHO ajánlásai alapján az alábbiak szerint történt (59):

- teljes (komplett) remisszió (KR): a tapintható és kimutatható elváltozások teljes eltűnése, az általános tünetek megszűnése, a laboratóriumi eltérések normalizálódása.
- bizonytalan komplett remisszió (KRu): klinikailag és a laboratóriumi eredmények alapján tünet- és betegségmentes, de képalkotó vizsgálatokkal még reziduum észlelhető
- részleges (parciális) remisszió (PR): a kezelés kezdetekor észlelt eltérések legalább 50 %-os javulása, az általános tünetek megszűnése.
- nem reagáló betegség (NR): a javulás nem éri el az előbbieken leírt mértéket, vagy a betegség rosszabbodik.

Relapsusnak neveztük, ha a teljes remisszió elérése után ismét HL-es elváltozás jelentkezett.

A statisztikai analízisek során a chi-négyzet próbát használtam és a $p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintettem szignifikánsnak.

1. Cardiovascularis szövődmények kezelt HL-es betegekben

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

2. Hypothyreosis kezelt HL-es betegekben

A pajzsmirigyfunkciót 160, legalább 1 éve komplett remisszióban lévő HL-es betegnél vizsgáltuk. A hormonszintek meghatározása a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetének Izotópdiagnosztikai Laboratóriumában történt. A betegek többségében az utóbbi években évente, rutinszerűen ismételt pajzsmirigyfunkció vizsgálatok történtek, illetve akkor is, amikor klinikailag felmerült a pajzsmirigyfunkció eltérése. A pajzsmirigyfunkció károsodását az időrendben első kóros pajzsmirigyfunkciós hormoneredménytől számítottuk. A szuperszenzitív thyreoideastimuláló hormon (sTSH) meghatározására LIA-mat TSH assay-t alkalmaztak, mely nem kompetitív, immunoluminometrikus szendvics technika módszerén alapszik (Byk-Sangtec). A szabad trijód-tironint (fT3) Imx Free T3 assay-vel mérték, melynek alapja mikropartikulált enzim immunoassay (Abbot). A szabad tiroxin (fT4) mérése kompetitív lumineszcens immunoassay-vel (LIA-mat FT4) történt (Byk-Sangtec) (60, 61). A fenti módszerek alkalmazása esetén a normális tartományok a következők: sTSH: 0,3-3,0 mIU/ml, fT3: 2,6-5,4 pmol/l, fT4: 7,22-23,2 pmol/l. Szubklinikai, kémiai vagy kompenzált a hypothyreosis, ha csak az sTSH értéke emelkedett, és az fT3, fT4 értéke normális. Amennyiben az emelkedett sTSH-érték mellett fT3 és/vagy fT4 értéke is csökkent, esetleg klinikai tünetek is vannak, klinikai hypothyreosisról beszélünk. A betegek jelentős részénél egyéb vizsgálatok is történtek, mint pajzsmirigy UH és

scan, nyaki CT, pajzsmirigyellenes antitest meghatározás és pajzsmirigy finomtű-biopszia, de ezek értékelése nem volt célunk ebben a vizsgálatban.

3. Mellékpajzsmirigy károsodás vizsgálata kezelt HL-es betegek között

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

4. Vese és ureter eltérések kezelt HL-es betegeknél

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

5. Arteria carotis károsodás vizsgálata kezelt HL-es betegek között

120 elsődlegesen kezelt, legalább 5 éve komplett remisszióban lévő, vagy gyógyult HL-ás beteg carotis artériáit vizsgáltuk. A vizsgált betegeket két csoportba osztottuk aszerint,

hogy kezelésük során részesültek-e nyaki irradiációban. Az első csoportba tartozó 70 beteg kapott nyaki RT-t, a 2. csoportba tartozó 50 beteg pedig nem. E két csoport adatait a 3. (kontroll) csoportba tartozó 60, korban és nemben illesztett mozgásszervi panaszok miatt kezelt beteg eredményeivel hasonlítottuk össze. A nyaki irradiációban részesült azon betegekénél, akiknél a. carotis stenosis nem észleltünk, intima-media távolság meghatározása történt. A carotis artériák vizsgálata B-K Hawk 2102 készülékkel történt, 8 MHz-es, lineáris vizsgálófejjel. Először B-módban hosszmetsetben a carotis villa belátható szakasza lett áttekintve, majd keresztmetzeti képben a legnagyobb szűkület mérete és helye lett meghatározva, ugyanezen a helyen color doppler módban az áramlási sebesség mérése történt. Az egyéb atherogén faktorokat részletes anamnézis felvétellel, fizikális vizsgálattal (hypertonia), illetve a betegek gondozása során rendszeresen elvégzett vérvételek eredményeinek segítségével derítettük fel (diabetes mellitus, hypothyreosis, hyperlipidaemia).

6. Gyógyult HL-es betegek késői szövődményei

Az 1975 és 1994 között felismert és kezelt HL-es betegek kórtörténetét tekintettük át, közülük 1994. decemberig komplett remisszióba került, és így 2004. decemberig legalább 10 évig betegségmentes volt, definíció szerint tehát gyógyultnak tekinthető, 90 HL-es beteg. A betegek gondozása során rendszeres időközönként elvégzett vizsgálatok [mellkas röntgenfelvétel, légzésfunkció, EKG, ergometria, echocardiographia, szívizomperfúziós SPECT, laborvizsgálatok (vesefunkció, pajzsmirigyfunkció, tumormarkerek), mammographia, emlő ultrahang, hasi és nyaki ultrahang, endoscopos vizsgálatok] eredményei alapján vizsgáltam retrospektív módon a terápia következményeként kialakult késői terápiás szövődményeket.

EREDMÉNYEK

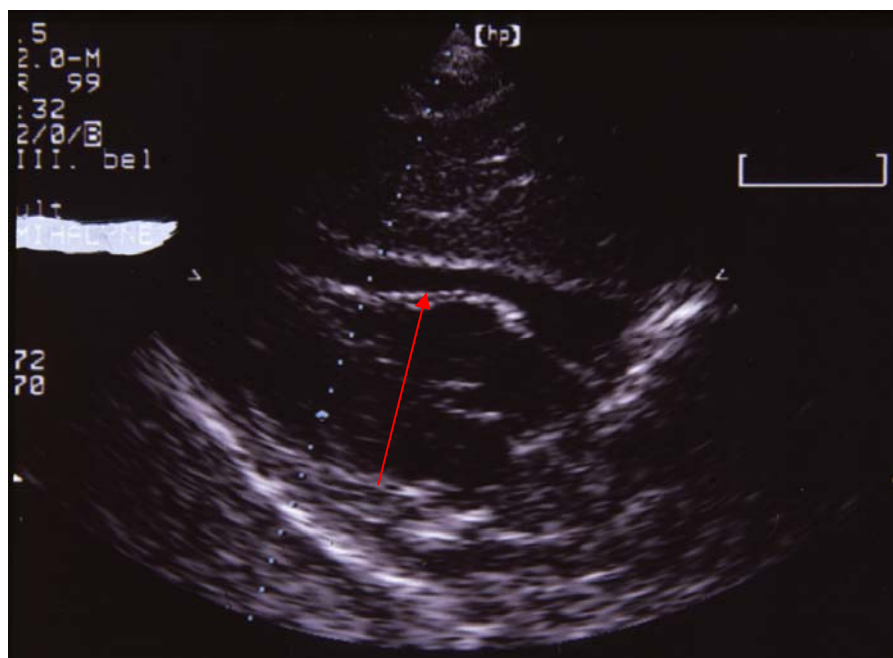
1. A HL kezelésének késői cardiovascularis szövődményei

Fiatal férfibetegünknek 1992-ben (26 éves korában) diagnosztizálták MC szövettani altípusú HK-t, mely ekkor III/A2 klinikai stádiumba volt sorolható. Hat ciklus COPP/ABV típusú KT-ban, majd ezt követően 40 Gy összdózisban mantle típusú telecobalt RT-ban részesült, majd PR miatt fordított Y típusú RT-t és még három ciklus COPP/ABV kezelést kapott. 1993 októberében KR volt véleményezhető. 1994. novemberében a bal hilusban és a mediastinumban az aortaív mentén megnagyobbodott nyirokcsomókat észleltünk, a relapsus miatt lokális RT-ban részesült, 40 Gy összdózisban. 1994. decemberében disszeminált relapsus miatt 4 ciklus CEP típusú KT-t kapott, ismét KR-ba került. 1995-ben ismét felmerült mellkas felvételek alapján relapsus lehetősége, CT vizsgálat azonban postirradiációs fibrosist igazolt. Ugyanebben az évben fejfájás, hányinger, hányás háttérében hydrocephalus internuszt diagnosztizáltunk, ventriculo-peritonealis shunt behelyezése történt. 1999. januárjában a panaszmentes betegnél a fizikális vizsgálat, a mellkas röntgenfelvétel és CT (2. ábra), valamint az echocardiographia alapján is pericardialis folyadékgyülem volt észlelhető (3. ábra), mely tamponáddal fenyegetett.



2. ábra

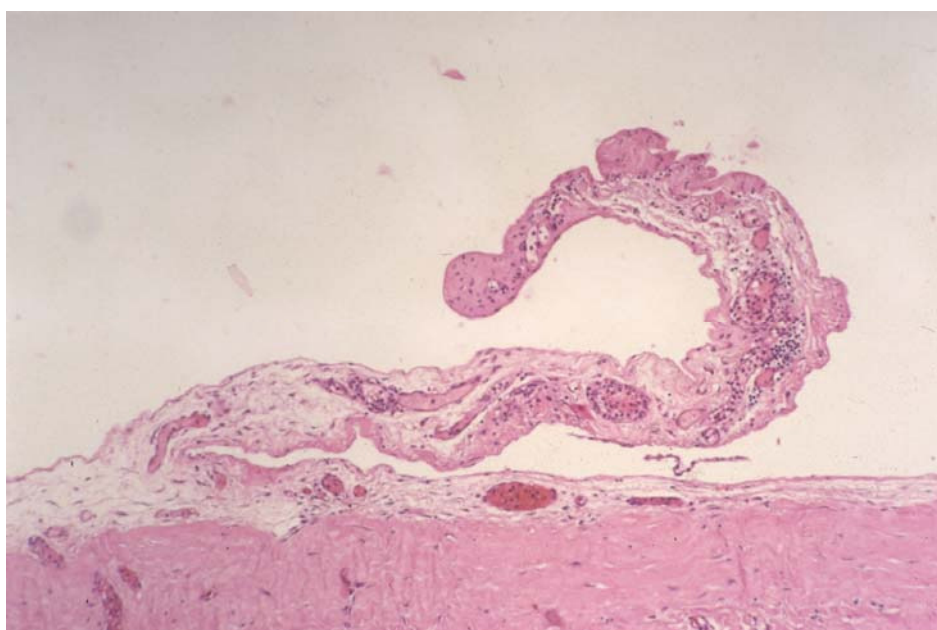
Pericardialis folyadékgyülem CT képe



3. ábra

Pericardialis folyadékgyülem echocardiographiás képe

A pericardium fenestratioja történt meg, 1200 ml serosus, Rivalta pozitív pericardialis folyadékot bocsátottak le, a citológiai vizsgálat során zsírsejteket, vörösvértesteket, lymphocytákat észleltünk. Részletes vizsgálatokkal a pericardialis folyadék termelődése háttérében fertőzést, autoimmun betegséget kizártunk. Anyagcsere betegséget sem észleltünk. A szövettani vizsgálat immunhisztokémiai vizsgálatokkal történő kiegészítése a HK lehetséges pericardialis megjelenését kizárta. Kis mértékű szubklinikai hypothyreosist észleltünk, mely miatt kisdózisú levothyroxin kezelés indult. Kombinált antibiotikus, gyulladáscsökkentő és immunszuppresszív kezelés mellett, azonban a folyadék visszatermelődése miatt előbb újabb fenestrációra, majd partialis pericardiectomiára kényszerültünk. A szövettani vizsgálat krónikus konstriktív pericarditist igazolt (4. ábra).



4. ábra

Krónikus konstriktív pericarditis szövettani képe

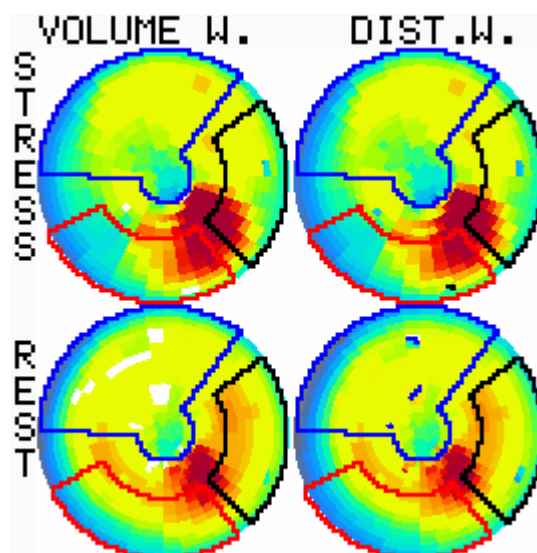
Azóta jól van, a pericardialis folyadék visszatermelődését nem észleltük, alapbetegsége jelenleg is KR-ban van.

Gyógyult betegeink késői szövődményeinek vizsgálata során legtöbbször coronariasclerosis kialakulását észleltük, ezt két betegünk esete kapcsán részletesen is ismertetem.

Első nőbetegünknek 1983-ban (29 éves korában) igazolódott LP szövettani altípusú HL-je, mely ekkor I/A stádiumba volt sorolható. Kezelése során először 40 Gy összdózisú (Cobalt 60) mantle típusú irradiációt, majd 7 hónappal később rekesz alatti relapsus miatt 40 Gy összdózisú fordított Y típusú RT-t kapott, mely után komplett remisszióba került. A kezelés után 1 évvel menopausa alakult ki, hormonpótlást kapott. Ismert volt hypercholesterinaemiája. 1999-ben echocardiographiás vizsgálat valvulopathiat (II fokú mitralis insufficienciát, II fokú tricuspidalis insufficienciát) igazolt. 2001-ben a pajzsmirigyhormonok normális tartományban voltak, ekkortól ismert hypertonia betegsége, valamint reumatológiai gondozásba került III stádiumú osteoporosis, discopathia, arthrosis, paravertebralis izomatrophia post irradiationem miatt. 2002 óta inzulin dependens diabetes mellitus ismert. Az évek óta meglévő mellkasi panaszai miatt több alkalommal vizsgáltuk, de a valvulopathiákon kívül eltérést igazolni nem tudtunk. 2002-ben terheléses EKG vizsgálat során súlyos inferolateralis ischaemiára utaló eltérések voltak észlelhetőek, echocardiographia jó bal kamra funkciót igazolt, falmozgászavart nem észleltek. A beteg napi 1 doboz cigarettát, 2 kávét és alkalmanként alkoholt fogyasztott, életvitelét közepes fokú stressz jellemezte, családjában édesapjának hypertóniája volt ismert. Bár típusos angina pectoris nem volt, az ergometria és a rizikótényezők alapján coronarographiára került sor, mely a domináns jobb coronaria komplett occlusióját igazolta, melyet vezető dróttal passzáltak, majd előtágítás után stentimplantatio történt. A beteg azóta jól van, mellkasi panaszai nincsenek.

Másik nőbetegünknek 1990-ben (26 éves korában) igazolódott NS szövettani altípusú Hodgkin-kórja, mely ekkor III/A stádiumba volt sorolható. 40 Gy összdózisban total-nodal típusú irradiációban részesült, a bal supraclavicularis régiót 46 Gy összdózisban kezelték.

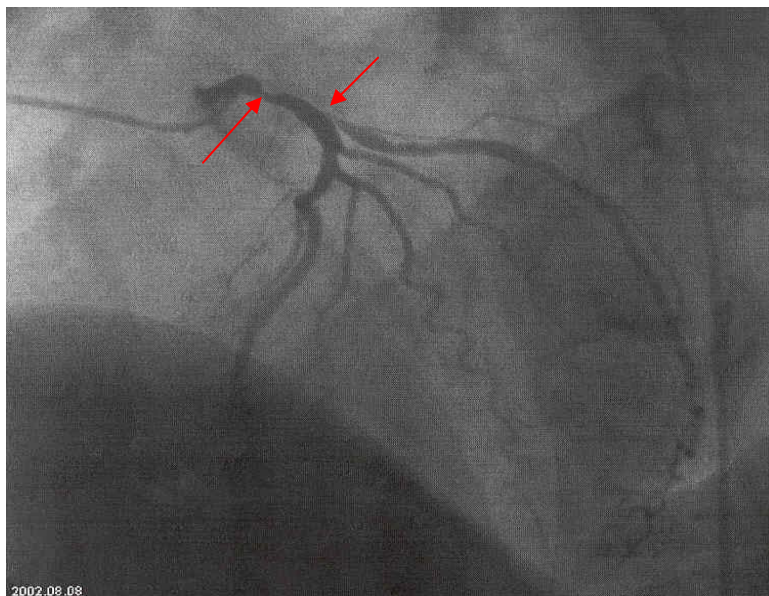
Komplett remisszióba került. Ismételten ellenőriztük mérsékelt anaemia miatt, mely az RT utáni chronicus myelosuppressioval volt magyarázható. 1999-ben echocardiographiás vizsgálata relaxációs zavart, mitralis prolapsust, I. fokú mitralis insufficienciát mutatott, emelkedett koleszterinértéket észleltünk. 2001-ben a nyaki irradiáció szövődményeként hypothyreosis is diagnosztizálható volt, mely miatt szubsztitúciós kezelés kezdődött, 25 µg dózisban levothyroxint kapott, valamint ekkor menopausa következett be. 2002-ben mindkét arteria carotis oszlásában meszes plakkok, valamint a jobb oldali carotison 50 %-os stenosis kerültek leírásra, ekkor igazolódott hypertonia essentialis is. Ebben az évben kardiológiai kivizsgálása során az ergometriás vizsgálat inferolateralis ischaemiát igazolt, echocardiographián jelzett mitralis insufficiencián kívül más eltérés nem volt. Dypiridamol terheléses és nyugalmi szívizom perfúziós scan vizsgálat (5. ábra) a jobb coronaria területén nyugalomban reverzibilis perfúzió-zavart igazolt.



5. ábra

Szívizomperfúziós SPECT vizsgálat: nyugalomban reverzibilis perfúzió zavar (ischaemia) a jobb coronaria ellátási területének megfelelően.

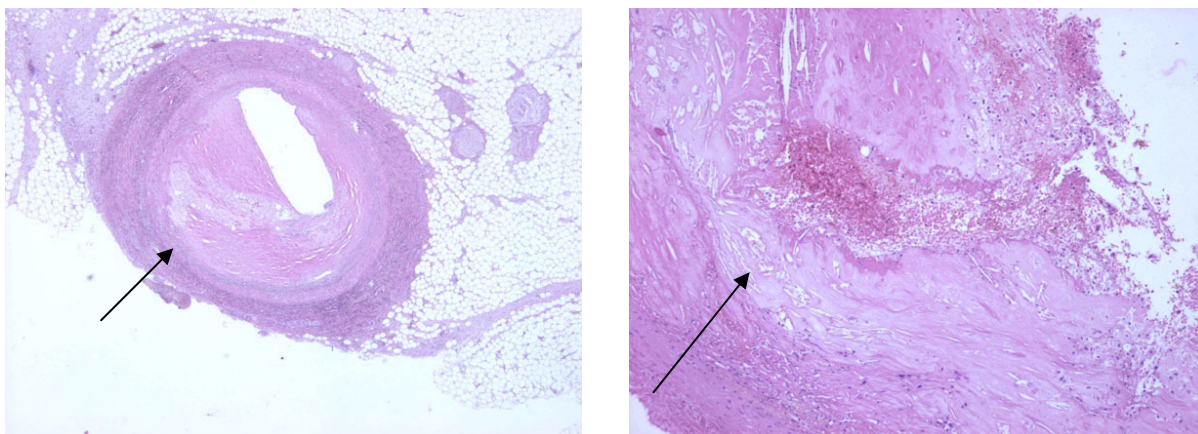
Ezek után a panaszmentes betegnél coronarographia történt (6. ábra), melynek során súlyos 3 érszűkület (a bal főtörzs, az arteria circumflexa és a jobb coronaria) igazolódott, súlyos főtörzs szűkülettel, így három ágas coronaria bypass műtét történt, melynél a. radialis graftokat használtak, mivel az a. mamma interna nem volt felhasználható a korábbi RT miatt.



6. ábra

Coronarographia: A bal közös főtörzsön 60-70 %-os szűkület, az a. circumflexa eredésénél kb. 90 %-os 1 cm-es szűkület (nyilak).

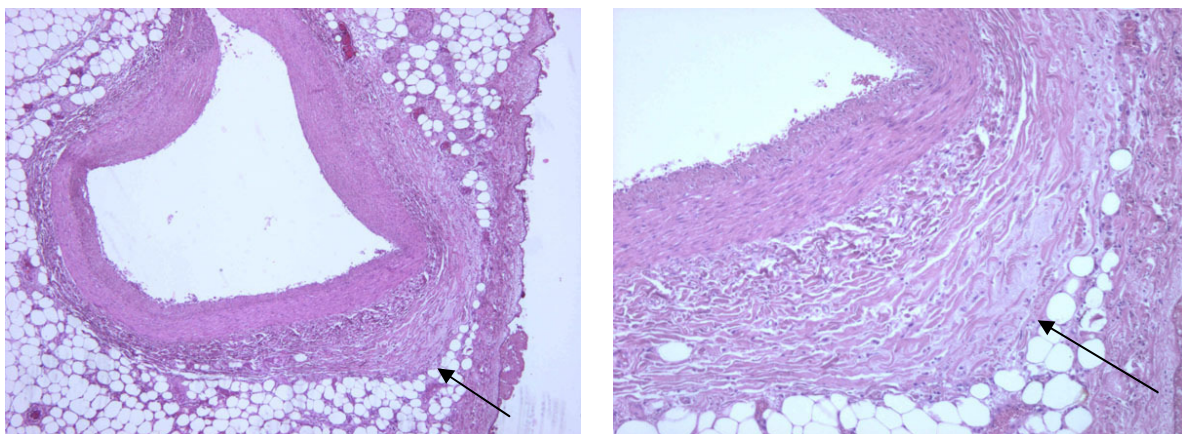
A közvetlen postoperatív szak eseménytelenül zajlott, majd a műtét utáni 3. napon asystolia jelentkezett, a resuscitáció sikertelen volt. A boncolás során a koszorúerek sclerotikusak voltak, az intimán számos, a lument helyenként – főleg a LAD kezdeti szakaszán – 70%, a jobb körbefutó arteria kezdeti szakaszán 90 %-ban szűkítő plaque-t találtak (7a-b. ábra).



7a-b. ábra

A jobb koszorúsér proximalis szakaszának szövettani képe (hematoxilin-eozin festés, 20x illetve 100x nagyítás): atheromatosus arterioscleroticus intima plaque, plaque ruptura, környezetében bevérzéssel, a ruptura területén fibrin exsudatioval (nyilak).

A proximalis anastomosisok jól tartottak, a LAD-hoz vezető graft lumene 2 cm-es szakaszon thromboticusan elzáródott a thrombocyta aggregáció gátló és heparin terápia ellenére, valószínűleg ez állhatott a hirtelen szívhalál hátterében. Az artériák szövettani vizsgálata során (8a-b. ábra) a LAD anastomosis utáni szakaszán az adventitia kiszélesedett, fibrotikus, ez irradiációs érkárosodásnak megfelel, a jobb coronarián pedig arterioscleroticus intima plaque-t találtunk.



8a-b. ábra

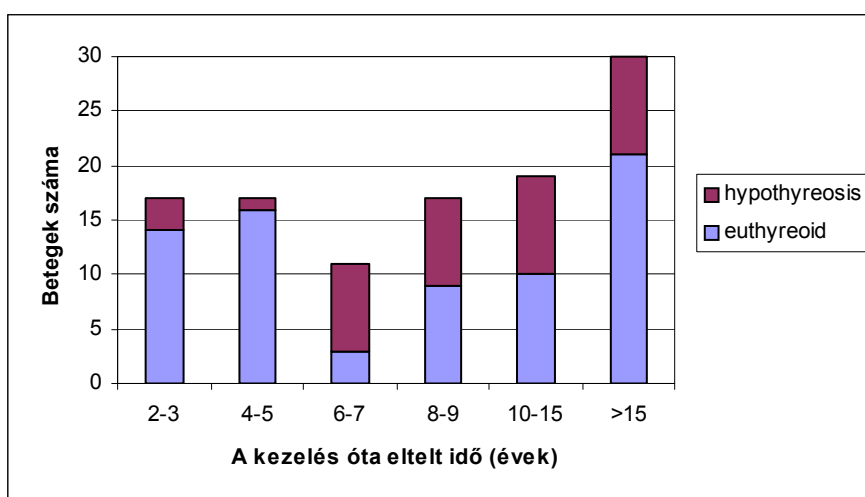
A LAD anastomosis utáni szakaszának szövettani képe (hematoxin-eozin festés, 40x illetve 100x nagyítás): Irradiációs érkárosodás, az adventitia kiszélesedett, fibroticus (nyilak).

A perifériás erek közül a jobb femoralison volt még arterioscleroticus intimaplaque, de sem itt, sem más éren irradiációs károsodásra utaló eltérést nem találtak.

2. Hypothyreosis kezelt HL-es betegekben

160 HL-es betegnél vizsgáltuk a pajzsmirigyfunkciót. 117 beteg (73,1%) esetében nem találtunk eltérést, 28-nál (17,5%) szubklinikai, 14-nél (8,8%) klinikai hypothyreosis igazolódott, egy betegnél hyperthyreosist észleltünk. Az 2. táblázat az euthyreosisos és hypothyreosisos (szubklinikai és klinikai együttesen) betegek klinikopatológiai jellemzőinek összehasonlítását tartalmazza. A normális és csökkent pajzsmirigyműködésű csoport között nem volt szignifikáns különbség az átlagéletkor, a kormegoszlás, a szövettani altípusok, a stádium, az általános tünetek jelenléte tekintetében, illetve aszerint sem, hogy történt-e LAG. A hypothyreosis másfélszer gyakrabban jelentkezett nők között, mint férfiaknál. Szignifikáns eltérést találtunk viszont abban a tekintetben, hogy a hypothyreosisos betegek 90%-a nyaki, vagy mantle RT-ban részesült, önmagában, vagy KT-val kombinálva. Bár az összes beteget figyelembe véve is ez a kezelési forma volt a leggyakoribb, mégis az euthyreoid csoportban

csak a betegek valamivel több, mint fele kapott ilyen terápiát. A csak KT-ban részesülők 7%-ban, csak nyaki, vagy mantle RT esetén 35%-ban, KT és az előző RT-k együttes adása esetén 34%-ban alakult ki hypothyreosis. Ebből az is következik, hogy a kombinált kezelés esetén a KT nem növelte tovább a hypothyreosis gyakoriságát, és a nyaki, vagy mantle RT-ben részesülők harmadában hypothyreosisal kell számolnunk. Az RT dózistartománya meglehetősen szűk intervallumban mozgott, így az összdózis és a hypothyreosis kialakulása között összefüggést nem lehetett vizsgálni. A nyaki, vagy mantle RT-től a hypothyreosis jelentkezéséig/felismeréséig eltelt időt a 9. ábrán mutatjuk be. Az eltérések nem szignifikánsak, és fontos kiemelni, hogy a vizsgálatkor csak az azt megelőző 4-5 évre visszamenően voltak évenkénti pajzsmirigyfunkciós adataink. Az viszont látható, hogy a RT-t követő 6. évtől inkább megfigyelhető a hypothyreosis kialakulása. 42 laboratóriumiilag hypothyreosisos beteg közül 7-nek voltak típusos klinikai panaszai és tünetei, 17 esetben bizonyos tünetek az eredmények ismeretében utólagosan összefüggésbe hozhatóak voltak. 18 betegnek semmilyen tünete nem volt, ők a szubklinikai csoportba voltak sorolhatóak. 28 esetben –az összes beteg kétharmadánál- kezdtünk szubsztitúciós terápiát. Az eltérések (akár klinikai, akár laboratóriumi) 25-225µg levothyroxin adagokkal voltak kezelhetőek.



9. ábra

A nyaki RT óta eltelt idő a vizsgálatig, vagy a hypothyreosis felismeréséig

2. táblázat

A vizsgált HL-es betegek klinikopatológiai jellemzői pajzsmirigyfunkciójuk szerint

	Pajzsmirigyfunkció		Szignifikancia
	<i>euthyroid</i>	<i>hypothyreosis</i>	
Betegszám (%)	117(73,1)	42 (26,3)	
Átlagéletkor a HL diagnosztizálásakor (év)	32,4 (12-75)	31,4 (11-57)	NS
Évtizedes kormegoszlás a HL diagnosztizálásakor (év)			
<20	20	6	NS
20-29	37	19	
30-39	28	7	
40-49	21	4	
>49	11	6	
Átlagéletkor a vizsgálatkor (év)	43,4 (19-80)	42,5 (22-66)	NS
Férfi/nő arány	1,25	0,82	NS
Szövettani altípusok (%)			
MC	48 (41)	24 (57,1)	NS
NS	37 (31,6)	11 (26,2)	
LP	16 (13,7)	4 (9,5)	
LD	12 (10,2)	3 (7,1)	
ND	4 (3,5)		
Stádium (%)			
I-II	37 (31,6)	15 (35,7)	NS
III-IV	80 (68,4)	27 (64,3)	
Általános tünetek (%)			
A	69 (59)	25 (59,5)	NS
B	48 (41)	17 (40,5)	
LAG történt (%)			
igen	87 (74,4)	31 (73,8)	NS
nem	30 (25,6)	11 (26,2)	
Kezelés formája (%)			
csak KT	39 (33,3)	3 (7,1)	p=0.013
csak nyaki, vagy mantle RT	17 (14,5)	9 (21,4)	
nyaki, vagy mantle RT és KT	56 (47,9)	29 (69)	
egyéb	5 (4,3)	1 (2,4)	

3. Mellékpajzsmirigy károsodás vizsgálata kezelt HL-es betegek között

143 beteget vizsgáltunk, 76 férfit és 67 nőt. Átlagéletkoruk a HL felismerésekor 32,3 (11-75) év volt. Szövettani altípusok szerint 65 beteg MC, 11 LD, 22 LP és 43 NS csoportba volt sorolható, 2 betegnél nem volt pontosan differenciálható. A diagnózistól, illetve a kezeléstől átlagosan 10,6 illetve 9,5 (2-31) év telt el a vizsgálatig. Összesen 10 betegnél kalcium-, foszfor- vagy parathormon eltérést észleltünk, mely a normális tartományt alig haladta meg, és klinikai tüneteket nem okozott. Az 3. táblázatban tüntettem fel e betegek klinikai és laboratóriumi adatait. Nyaki RT-ben 104 beteg részesült, a nyaki RT-től átlagosan 10,8 (2-30) év telt el. Közülük 7 betegnél volt laboratóriumi eltérés. 23 beteg szérumában, akiknél korábban pajzsmirigyellenes antitesteket észleltünk (közülük 18 részesült nyaki irradiációban), egy esetben sem volt kimutatható mellékpajzsmirigy-ellenes antitest.

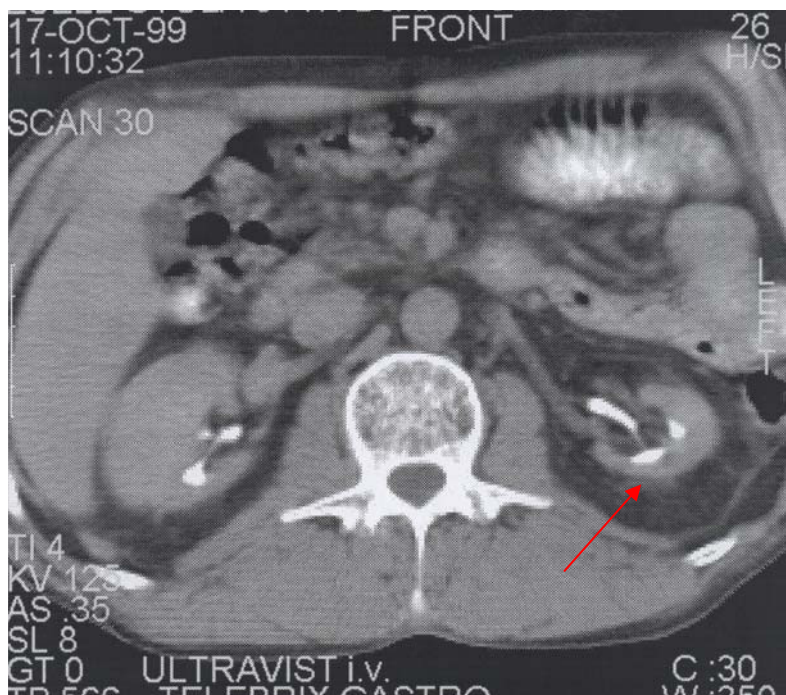
3. táblázat

A vizsgált HL-es betegek klinikai jellemzői és az észlelt laboratóriumi eltérések

Beteg	Életkor a HL diagnózisakor (év)	Nem	Szövettani altípus	Parathormon (1.2-6.8 pmol/l)	Ca (2.1-2.6 mmol/l)	p (0.8-1.45 mmol/l)	A diagnózistól a vizsgálatig eltelt idő (év)	A kezeléstől/nyaki irradiációtól a vizsgálatig eltelt idő (év)	Kezelés	Megjegyzés
1.	20	nő	ND	4.7	2.43	1.72	3	3	Mantle RT+KT	hyperthyreosis
2.	38	férfi	MC	6.0	2.42	0.7	31	31	KT	
3.	29	nő	MC	1.4	2.38	1.9	2	2	KT	
4.	17	nő	NS	2.0	2.66	1.12	2	2	KT	
5.	23	nő	LD	6.9	2.67	0.91	22	20	KT+Mantle RT	
6.	21	nő	NS	3.0	2.54	1.52	20	19	KT+Mantle RT	klinikai hypothyreosis
7.	35	férfi	MC	8.7	2.69	0.91	16	16	Mantle RT	
8.	34	férfi	NS	5.2	2.56	0.79	10	10	Mantle RT+KT	
9.	45	férfi	MC	1.0	2.61	0.65	9	9	KT+Mantle RT	
10.	37	férfi	MC	5.2	2.48	1.83	5	4	KT+total-nodal RT	

4. Vese- és ureter eltérések kezelt HL-es betegek között

512 beteg közül 16-nál észleltük a vese, az ureter vagy a húgyhólyag károsodását, részletes adataikat a 4. táblázat tartalmazza. 5 betegnél bal oldali zsugorvesét (10. ábra) észleltünk az RT után 8-17 évvel.



10. ábra

Bal oldali zsugorvese CT képe (nyíl)

15 beteg fordított Y típusú RT-ben részesült vagy önmagában, vagy total nodal irradiáció részeként, egy beteg paraaortikus irradiációt kapott kezelése során. 2 beteg lépírradiációt is kapott, és egy kivételével minden beteg részesült KT-ban is. Funkcionális eltérés, így vizelet eltérés közülük csak 2 esetben jelentkezett (haematuria, pyuria, proteinuria), két beteg hypertóniás volt. A vesefunkciók beszűkülését nem észleltük. 7 betegnél mindkét oldali kisebb vese igazolódott, 3-17 évvel az RT után. Ezeknél a betegeknél emelkedett urea és kreatinin értékek igazolódtak - egy kivételével-, és 3-an kaptak kiegészítő KT-t. 3 beteg anamnézisében vesebetegség szerepelt, haemodialízisre egy esetben sem volt szükség. 2 betegnél postirradiációs fibrosis következtében 1 évvel az RT után bal oldali

üreghrendszeri tárgulat következtében létrejött pyelonephritis alakult ki. 2 betegnél észleltünk cystitist, tünetmentes pyuriát a RT alatt, ezek következmény nélkül szűntek meg, maradandó károsodás nem jött létre.

4. táblázat

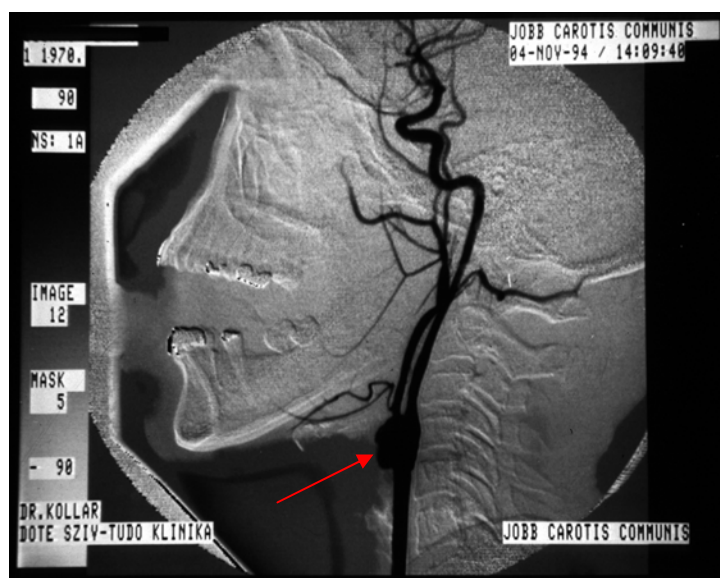
Vese- és ureter eltérések HL-es betegeinknél, és a betegek klinikai jellemzői

	A betegség kezdete, szövettani altípusa, stádiuma, vesebetegség az anamnézisben	Kezelés	Szövődmény	Szövődmény észlelése	Funkcionális eltérés
1.	1970 MC I/A	1970 Degranol, 1982 paraaortikus RT (40 Gy) és Mantle RT, 1985 CVPP	kisebb bal vese	1999 UH	–
2.	1980 MC II/A	1980 CVPP, 1983 fordított Y RT (30 Gy), 1988 lép RT (40 Gy), 1992 ABVD, CEP	kisebb bal vese	1991 UH	1991 haematuria, proteinuria
3.	1980 MC III/A	1980 Total nodal RT (40 Gy), 1980 CVPP, ABVD, 1986 LIV-V nyirokcsomók RT (38 Gy), 1990 máj RT (40 Gy)	kisebb bal vese	1990 UH	1996 pyuria, hypertonia
4.	1990 NS II/A	1990 fordított Y RT (26 Gy) és Mantle RT, 1995 COPP/ABV, 1996 lép RT (40 Gy)	kisebb bal vese	1999 UH	hypertonia
5.	1983 LP I/A	1983 Mantle RT, 1984 fordított Y RT (40 Gy)	kisebb bal vese	1997 UH	–
6.	1982 LP II-III/A	1982 fordított Y RT (40 Gy) és Mantle RT	mindkét vese kisebb	1999 CT, vesebiopszia	urea, kreatinin emelkedett, hypertonia
7.	1995 MC IV/B	1995 COPP/ABV, 1995 Total nodal RT (40 Gy), 1997 LEAMP, 1999 DHAP	mindkét vese kisebb	1999 UH	urea, kreatinin emelkedett
8.	1994 MC III/A, vesekő	1994 fordított Y RT (40 Gy) és Mantle RT	mindkét vese kisebb	1999 UH	urea, kreatinin emelkedett, hypertonia
9.	1988 MC III-IV/A	1987 CVPP, 1992 fordított Y RT (40 Gy), 1993 lép RT (30 Gy)	idült vesebetegség	1996	urea, kreatinin emelkedett
10.	1981 NS III/A, polycystas vesebetegség	1982 Total nodal RT (40 Gy), 1985 CVPP	mindkét vese kisebb	1986	urea, kreatinin emelkedett, hypertonia
11.	1986 NS-MC II/A	1986 Mantle RT, 1988 fordított Y RT (40 Gy)	mindkét vese kisebb	1997	–
12.	1983 NS III/A, fejlődési rendellenesség (vas aberrans?)	1982 fordított Y RT (40 Gy) és Mantle RT	mindkét vese kisebb	1994	urea, kreatinin emelkedett, hypertonia
13.	1974 LD IV/B	1974 Endoxan, 1977 CVPP, 1981 fordított Y RT (40 Gy)	cystitisek	kezelés alatt	–
15.	1990 MC II/A	1990 Mantle RT, 1993 fordított Y RT (40 Gy), 1993 ABVD	pyelonephritis	1994, boncletet	urea, kreatinin emelkedett
16.	1994 MC III/A	1994 fordított Y RT (40 Gy) és Mantle RT	pyelonephritis	1995 CT	–

5. Arteria carotis eltérések kezelt HL-es betegek között

A vizsgált 120 HL-es beteg közül összesen 70 beteg részesült kezelése során mindkét oldali nyaki irradiációban, a RT óta legalább 5 év telt el, átlagosan 13,4 év (5-38 év). A nyaki RT-ben részesülő betegek (1. csoport) carotis doppler vizsgálatainak eredményét hasonlítottuk össze a nyaki RT-t nem kapó (2. csoport) és a kontrollcsoport (3. csoport) eredményeivel, adataikat az 5. táblázat tartalmazza. Az összehasonlított betegcsoportok általános jellemzői között (nemek aránya, átlagéletkor a vizsgálatkor) szignifikáns eltérés nem volt. Az intimasclerosistól a 60%-os szűkületet okozó meszes plaque-ig terjedő eltéréseket észleltünk. Egy betegünkönél mindkét oldali a. carotis communis aneurysma alakult ki, mely később rupturált. Ennek betegünknek 11 éves korában (1981-ben) igazolódott LP szövettani altípusú, II/A klinikai stádiumú Hodgkin-kórja. Mantle típusú telecobalt RT-ban részesült 40 Gy összdózisban (napi 2 Gy-es frakciókban), két részletben, mivel irradiációs pneumonitis jelentkezett, emiatt átmenetileg 1mg/tskg/nap dózisban prednison is kapott. Komplet remisszióba (KR) került, de 1982. áprilisban a nyak bal oldalán jelent meg nagyobb nyirokcsomó, ekkor a nyaki régiókra 30-30 Gy összdózisban, napi 2 Gy frakciókban kapott ismét RT-át. Újra KR-ba került, a követése során relapsusra utaló eltérés nem volt észlelhető. 1986. januárban IV (máj)/B stádiumú HK relapsus miatt 6 ciklus CVPP típusú KT-t kapott. A 2. ciklus CVPP kezelést követően inzulin dependens cukorbetegség alakult ki, így a további KT-ás kezeléseket prednison nélkül kapta meg, de ezt követően is inzulin dependens cukorbeteg maradt. A KT-t követően ismét KR-ba került, folyamatosan ellenőriztük, relapszus nem volt. 1994. szeptemberéig jól volt, ekkor enyhe nyaki traumát követően, a sugárkezeléstől károsodott, atrophizált, hegesen zsugorodott nyak jobb oldalán fájdalom jelentkezett, majd a nyak merevvé vált, a bőr gyulladt, infiltrált lett, láza azonban nem volt. Hemokulturák negatívak voltak. Nyaki gerinc röntgen vizsgálata során jobb oldalon a nyelvcsont mögött a III-IV csigolya magasságában a lágyrész jelentősen kiszélesedett,

keskeny levegőcsík volt látható. Kombinált antibiotikus, valamint hyperbarikus oxigénkezelés ellenére a folyamat azonban progrediált, kétoldali nervus recurrens paresis, légzési nehezítettség alakult ki, amely tracheostoma behelyezését tette szükségessé, valamint a jobb oldali plexus brachialis laesioja miatt a felső végtag pareticussá vált. A folyamatos antibiotikus kezelés mellett a gyulladás, a jobb felső végtag paresise javult, a trachea kanül azonban nem volt eltávolítható. 1994. november elején a hirtelen a trachea kanülből, szájon keresztül, masszív, arteriás, haemorrhagiás shockot okozó vérzés jelentkezett, mely uralható volt. Angiographia során megállapítható volt, hogy a jobb carotis villában elhelyezkedő aneurysma tör a hypopharynxba és okozza a vérzést (11. ábra).



11. ábra

Jobb oldali a. carotis communis aneurysmájának angiographias képe (nyíl)

A műtét során a rupturált érszakaszt resecálták, Gore tex interpositumot helyeztek be, az eltávolított, törmelékes, necroticus, gennyes szövet tenyésztése később actinomyces israeli, pseudomonas aeruginosa, streptococcus törzseket, escherichia coli polimikrobás infekciót igazolt. A vérzés, shockos állapot kapcsán bal oldali hemianopsia alakult ki, az agy MRI vizsgálata során corticalisan a gyrus prae-és postcentralis területén magas jelintenzitású ischaemias károsodások voltak észlelhetőek. Rövid időn belül azonban újabb masszív vérzés

jelentkezett a hypopharinxból, a reoperáció során a jobb oldali arteria carotis communis lekötése volt szükséges. Kombinált antibiotikus kezelés ellenére a nyak jobb oldalán a gyulladás-necrosis, műtétek-sebgennyedés következtében pharyngocutan fistula alakult ki (12. ábra), mely a hosszú kezelés ellenére sem mutatott spontán záródási hajlamot.



12. ábra

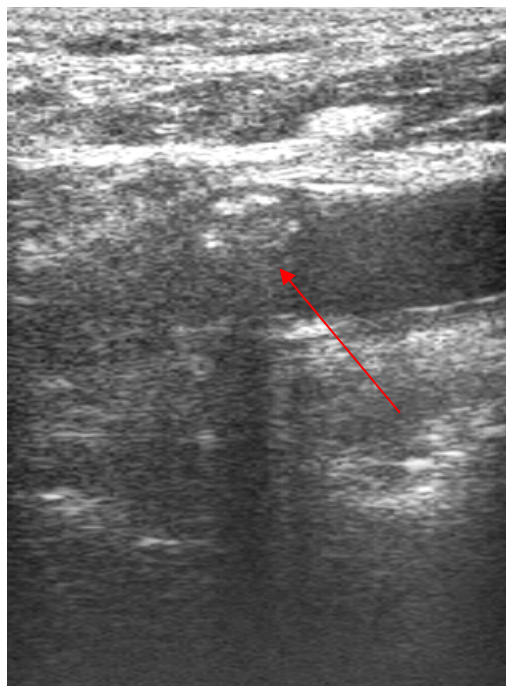
Jobb oldali pharyngocutan fistula (nyíl)

1995. novemberben sikertelen sipolyzárás környezetből preparált Mütter-lebény felhasználásával, majd 1996. júliusban nyelvcsont sequester eltávolítása történt a sipolyból. 1996. októberében mikrosebészeti technikával távolabbról vett pectoralis major musclocutan lebennyel megtörtént a sipoly zárása, a postoperatív szak eseménytelen volt. A gastrostoma megszüntethető volt, de a tracheostoma nem volt eltávolítható a nervus recurrens paresise miatt. Később kielégítő állapotban volt, igazolódott kezdetben kémiai majd klinikai hypothyreosis, az echocardiographiás vizsgálat során a septum és a csúcsi régió falmozgás zavara is kimutatható volt. 2000. decemberében a nyak bal oldalán jelentkezett fájdalom, nyaki merevség, nyelészavar, majd a bőr gyulladttá vált, és a kombinált, váltott antibiotikus, immunglobulin, GM-CSF kezelés illetve helyei ellátás ellenére is gennyedés, majd kicsi bal oldali pharyngocutan fistula alakult ki, a CT alapján a pajzsporc és nyelvcsont necrosisával. Tenyésztések polimikrobás infekciót igazoltak. 2001. januárban hirtelen vérzés jelentkezett a

sipolyon keresztül a garatba és kifelé is, mely nehezen volt uralható. Az angiographia során a bal arteria carotis communis villából volt látható vérzés. Sürgősséggel egy ülésben megtörtént a bal oldali carotis suturája és a necrotikus részek eltávolítása, valamint pectoralis major musculocutan lebennyel a fistula kitöltése és fedése. A szövettani vizsgálat során necrosist, szövet lysisist, jelentős neutrophil leukocytás beszűrődést mutató porcrészlet mellett elzáródott és szűkült hyalinos falú eret is tartalmazó hegszövet volt látható. A vérzés megszűnt, a postoperatív szak eseménytelen volt, de műtétet követő két hét múlva ismét masszív, shockot okozó arteriás vérzés jelentkezett. Reoperáció során a bal oldali arteria carotis communis lekötése is szükségessé vált, az agyi hypoperfuziós tünetek ellenére állapota kielégítő volt, neurológiai góctünetek nem alakultak ki. Később varratelégtelenség következtében a musculocutan lebeny egy része lelökődött, a fistula recidivált. Agyi MR angiographia során az artéria vertebralisok tágabbak voltak, normális volt a basillaris és a cerebri posteriorok keringése. A carotis internák petrosus részén szignál nem volt, a supraclionidalis részen azonban áramlás volt észlelhető, amely a tág communicans posterior felől valósult meg, a communicans anterior is nyitott volt. Általános állapota tovább javult, járóképes lett, gastrostomán táplálta magát, hízott. Az újabb fistulazárás-általános anaesthesia nem jött szóba mivel a technéciumos HM-PAO-diamox agyi keringés vizsgálattal több területen kérgi perfuzio zavar jelei voltak láthatóak. A kollaterális keringés javulásában bízva 2001 decemberében, majd 2002. májusában a fenti vizsgálatot megismételtük, de javulás nem volt, továbbra is multiplex kérgi hypoperfuzió volt észlelhető. A beteg azóta is komplett remisszióban van, kis nyaki fistulája változatlan, továbbra is gastrostomán keresztül táplálkozik.

A HL-eseknél az 1. csoportban szignifikánsan több carotis eltérést igazoltunk, mint a kontrollescsoportban, de a 2. csoporthoz képest nem volt szignifikáns a különbség. Szignifikáns

szűkületet 3 betegnél igazoltunk, mindannyian részesültek nyaki RT-ben (13. ábra), náluk MR angiographia is történt, mely nem igazolt súlyos, műtétet igénylő stenosis.



13. ábra

Szignifikáns a. carotis stenosis doppler képe (nyíl)

Az RT-től eltelt idő függvényében vizsgálva a carotis eltérések gyakoriságát (5-10, 10-15, 15-20 évvel illetve több, mint 20 évvel az RT után) azt találtuk, hogy az évek előrehaladtával egyre nő a számuk, de nem szignifikáns mértékben (14. ábra). 40 éves kor alatt csak a nyaki RT-t kapók között alakult ki sclerosis vagy stenosis, 40 és 60 év között mind az 1., mind a 2. csoportban szignifikánsan több a carotis károsodás, mint a kontrollcsoportban, de e két csoport között nem szignifikáns a különbség. 60 év felett már nem volt a csoportok között szignifikáns eltérés (15. ábra). Az ismert atherogén faktorok előfordulását vizsgálva azt találtuk, hogy míg a nyaki RT-ben részesült és kóros, pozitív carotis doppler lelettel rendelkező betegek mindössze 16,7%-a volt rizikófaktormentes és 20,8%-nak 3 vagy több volt, addig az irradiációban nem részesült azon betegeknél, akiknél

carotis károsodást nem észleltünk 55,3 %-ban nem volt egy rizikófaktor sem, és mindössze 7,9 %-nak volt 3, vagy több (16. ábra).

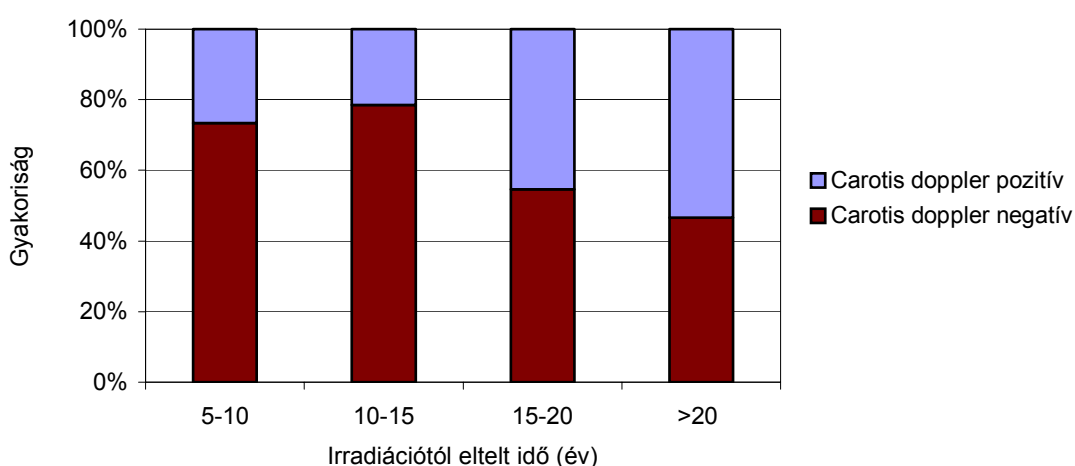
Azon betegeinknél, akik nyaki irradiációban részesültek, de intimasclerosis, vagy a carotis stenosis nem volt kimutatható, intima-media távolság meghatározása is történt. Korban és nemben illesztett kontrollcsoporttal összehasonlítva nagyobb volt az átlagos intima-media távolság (0,845 mm) a RT-ban részesültek között, míg a kontrollcsoportban 0,6 mm volt.

5. táblázat

Artéria carotis eltérések nyaki RT-ben részesült és nem részesült HL-es betegek között

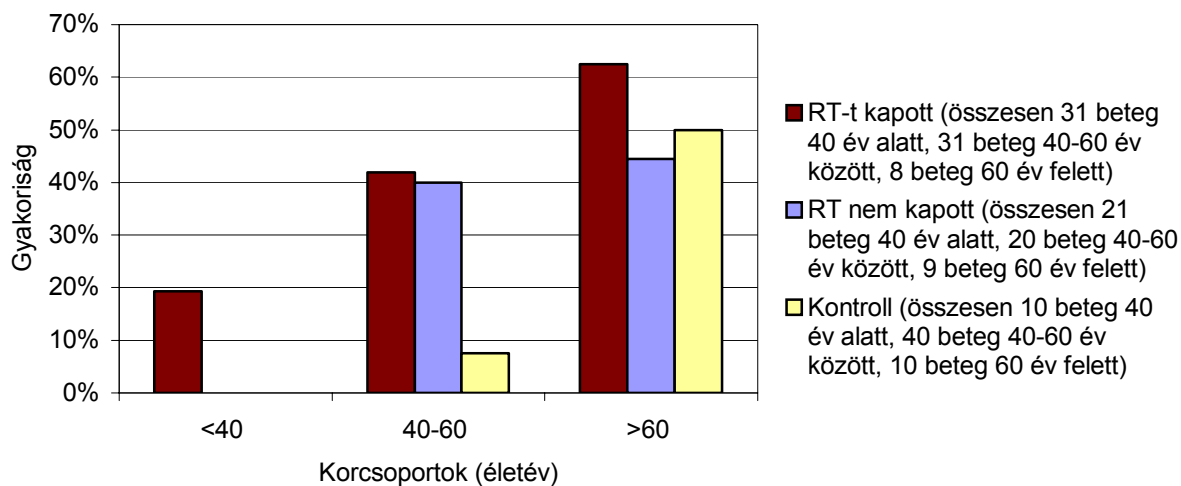
Csoportok	Beteg-szám	Nemek aránya (ffi/nő %-ban)	Átlagéletkor a vizsgálatkor (év)	Pozitív carotis doppler lelet	Szignifikáns (>50%-os) szűkület	Mindkét oldali plaque
1. csoport HL (nyaki RT-ben részesült) ± KT	70	47/53	44,6 (24-74)	24 (34,3%)*	3	4
2. csoport HL (nyaki RT-ben nem részesült)	50	52/48	48,3 (18-72)	12 (24%)	0	2
3. csoport (kontroll)	60	50/50	50 (30-70)	8 (13,3%)	0	0

* $p < 0.005$ a 3. csoporttal összehasonlítva



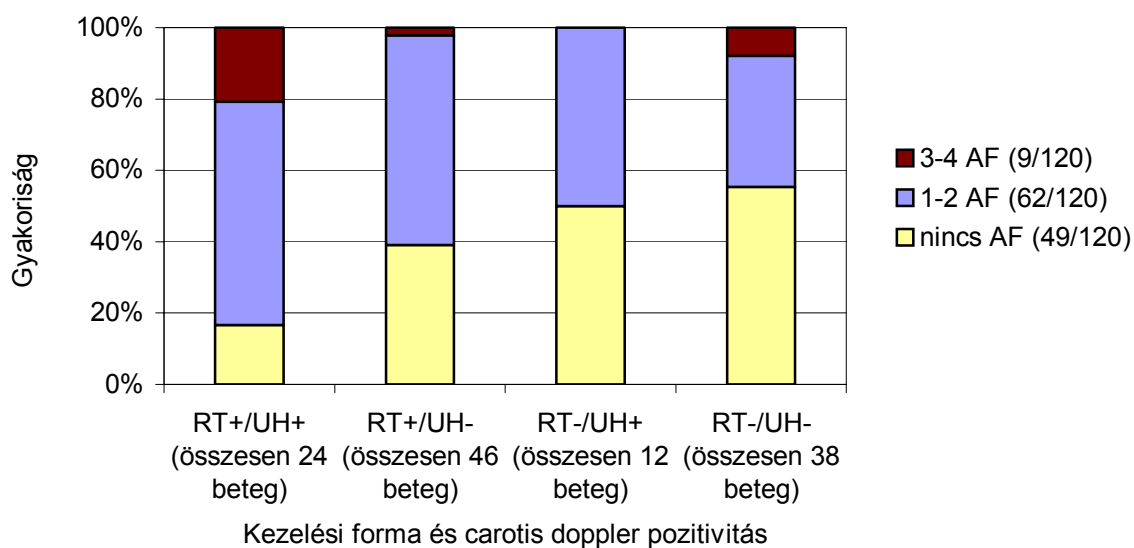
14. ábra

Az arteria carotis eltérések aránya az irradiációtól eltelt idő függvényében (összesen 70 beteg)



15. ábra

Az arteria carotis eltérések előfordulási gyakorisága a vizsgált három csoportban,
korcsoportok szerinti megoszlásban



16. ábra

Az ismert atherogén faktorok halmozódása a vizsgált 120 HL-es betegnél (hypertonia, hyperlipidaemia, hypothyreosis, dohányzás, korai menopausa, diabetes mellitus) (az adott alcsoportokra vonatkoztatott %-os megoszlásban)

AF: atherogén faktor, RT+: nyaki irradiációban részesült, RT-: nyaki irradiációban nem részesült, UH+: carotis károsodás van, UH-: carotis károsodás nincs

6. Gyógyult HL-es betegeink kezelésének késői szövődményei

Az 1975 és 1994 között felismert és kezelt HL-es betegek közül legalább 10 évig betegségmentes volt, definíció szerint tehát gyógyultnak tekinthető: 90 beteg. Klinikai adataikat a 6. táblázat tartalmazza, összehasonlítva az ugyanebben az időszakban kezelt, de nem gyógyult betegek közül 169-nek az adataival, akiknek kezelési adatai teljes mértékben ismertek és feldolgozhatóak voltak.

6. táblázat

1975-1994 között felismert és kezelt Hodgkin-lymphomás betegeink

	Gyógyult (összesen: 90)	Nem gyógyult (összesen: 169 beteg)	Szignifikancia
Nő	41 (45,56%)	61 (36,09%)	NS
Férfi	49 (54,44%)	108 (63,9%)	
Átlagéletkor a betegség diagnózisakor	31,8 év (11-70 év)	40,78 év (13-79 év)	
Szövettani altípusok			
LP	13 (14,44%)	24 (14,2%)	NS
NS	25 (27,78%)	35 (20,71%)	
MC	47 (52,22%)	83 (49,11%)	
LD	4 (4,44%)	25 (14,79%)	
ND	1 (1,11%)	2 (1,18%)	
Stádium			
I-II	39 (43,33%)	46 (27,21%)	p=0,0127
III-IV	51 (56,67%)	123 (72,78%)	
Általános tünetek			
A	64 (71,11%)	71 (42,01%)	p<0,0001
B	26 (28,89%)	98 (57,98%)	
Elsődleges kezelési forma			
Csak RT	30 (33,33%)	42 (24,85%)	p<0,0001
Csak KT	28 (31,11%)	109 (64,49%)	
CMT	31 (34,44%)	16 (9,46%)	
csak műtét	1 (1,11%)	2 (1,18%)	
Kezelésre történő reagálás			
komplett remisszió	87 (96,67%)	119 (70,41%)	p=0,0006
parciális remisszió	3 (3,33%)	30 (17,75%)	
nem reagált, vagy progrediált	0	20 (11,83%)	
Összesített kezelés			
Csak RT	30 (33,33%)	36 (21,3%)	p<0,0001
Csak KT	26 (28,89%)	95 (56,21%)	
CMT	33 (36,67%)	36 (21,3%)	

Átlagéletkoruk a betegség diagnosztizálásakor 31,8 év (11-70 év) volt. Az átlagos túlélés a betegség diagnosztizálásától kezdve 17,4 év (10-30 év). 73 beteg (81,1 %) jelenleg is él, klinikánk lymphoma szakrendelése gondozza, 9 beteg (10 %) sorsa ismeretlen. 8 beteg

(8,9 %) exitált, közülük 4 beteg második daganatos betegség miatt, 1 beteg krónikus aethylizmus következtében, 1 beteg coronaria bypass műtét után, 1 beteg pneumonia következtében és egy esetben a halál oka pontosan nem ismert, de nem az alapbetegség következménye volt. 24 betegnek volt relapsusa, 19 esetben a relapsust követően gyógyultak meg és kerültek a vizsgálatba, 5 betegnek késői relapsusa volt. 16 (17,8%) betegnél eddig még nem észleltünk késői szövődmenyt. Bár nem volt célom a gyógyultak és nem gyógyultak csoportjának részletes összehasonlítása, annyi mégis kiemelhető: a szövettani altípusok között a két csoportban nem volt szignifikáns különbség. A gyógyultak között több nő volt, fiatalabbak voltak a betegség diagnosztizálásakor. Ugyanebben a csoportban szignifikánsan több korai stádiumú és panaszmentes beteg volt. A nem gyógyultak csoportjában szignifikánsan többen kaptak csak KT-t elsődleges kezelésük során. A gyógyult csoportban szignifikánsan többen kerültek komplett remisszióba az első kezelésre. A kezelések szövődmenyeként észlelt eltéréseket összesítve a 7. táblázatban tüntettük fel.

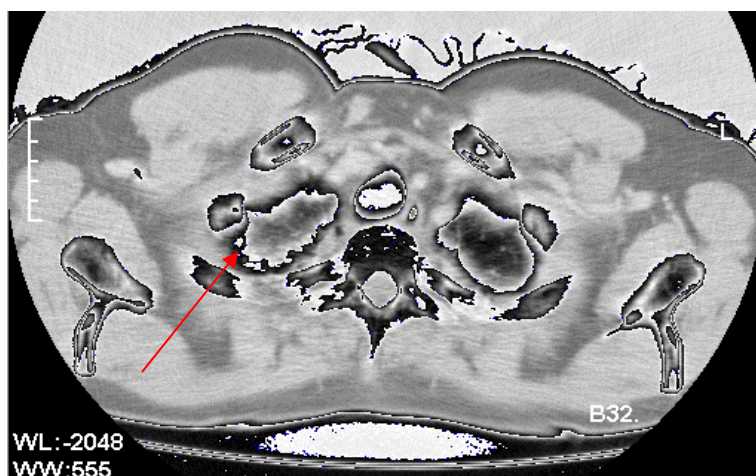
7. táblázat

Gyógyult HL-es betegek (összesen: 90) között észlelt szövődmenyek

A gyógyult betegek között vizsgált szövődmenyek	Betegek száma (%)
cardiovascularis szövődmeny (acut myocardialis infarctus, coronariasclerosis, pericarditis, vezetési zavar, valvulopathia)	34 (37,78%)
tüdő, mellhártya károsodás (fibrosis, pleuritis, pleurális folyadékgyülem)	29 (32,22 %)
pajzsmirigy károsodás (hypo/hyperthyreosis)	22 (24,44%)
arteria carotis károsodás (stenosis, aneurysma, oclusio)	17 (18,89%)
második daganat	8 (8,88%)
postirradiációs bőr-és/vagy izomkárosodás	8 (8,88%)
csont (osteoporosis)	8 (8,88%)
ovarium elégtelenség	6 (6,67%)
vesekárosodás (zsugorvese, pyelonephritis)	5 (5,56%)
postirradiációs ileus	2 (2,22%)

Gyógyult betegeink között 37,8 %-ban (34 beteg) észleltük cardiovascularis betegség kialakulását közülük 3 beteg csak kemoterápiában, 12 beteg csak a mellkast is érintő irradiációban, 19-en pedig CMT-ben részesültek. 21 betegnél észleltünk mitralis- és/vagy, aorta- és/vagy tricuspidalis insuffitientiát, döntő többségükben (90,5 %) a bal szívfélben alakultak ki. 12 betegnél egy billentyű, 8 betegnél két billentyű és 1 betegnél 3 billentyű elégtelenség volt észlelhető. Coronariasclerosist 15 betegnél igazoltunk, közülük hatnál myocardialis infarctus is kialakult. Két esetben cardiomyopathiat diagnosztizáltunk, egy betegnél vezetési zavar miatt pacemaker beültetése történt. Betegeink között legtöbbször coronariasclerosis és akut myocardialis infarctus kialakulását észleltük (15 betegnél), két betegnél pedig pericarditist.

A következő leggyakoribb szövődmény a tüdő- illetve a mellhártya károsodása volt, a betegek 32,2 %-ban észleltük. Legnagyobb számban pulmonalis fibrosis (17. ábra) volt észlelhető (25 beteg), kevésbé gyakran krónikus pleuritist, pleuralis folyadékot (4 beteg) igazoltunk. A 29 beteg közül 27-en kaptak mellkasi sugárkezelést, közülük 16-an kemoterápiát is.



12. kép

Jobb tüdőcsúcsi postirradiációs fibrosis CT képe (nyíl)

A harmadik leggyakoribb késői szövődmény a pajzsmirigy károsodása volt, a betegek 24,44 %-ban észleltük. 20 betegnél hypothyreosist, 2 esetben hyperthyreosist igazoltunk, közülük mindössze hárman kaptak csak kemoterápiát, 19 beteg nyaki sugárkezelést is kapott KT-val vagy anélkül. Arteria carotis károsodást 18,9 %-ban diagnosztizáltunk gyógyult betegek között. Egy betegnél mindkét oldali a. carotis communis aneurysma ruptura, egy esetben pedig a. carotis interna occlusio alakult ki. További 15 betegnél volt duplex UH vizsgálattal eltérés (intimasclerosistól a szignifikáns méretű stenosisig) (összesen 16,6 %), mely az irodalmi adatoknak megfelel. 50 %-os, vagy annál súlyosabb arteria carotis stenosis a betegek 2,2 %-ban volt észlelhető, panaszokat azonban csak az aneurysma ruptura és occlusio okozott.

Ritkábban figyeltük meg második daganatos folyamat kialakulását. 8,9 %-ban alakult ki második malignus folyamat betegek között (emlő, colon, agy, pajzsmirigy, bőr, szájüreg). Nem véletlen, hogy nem észleltünk második hematológiai malignitást, valószínűleg azért, mert rövidebb idővel a kezelés után jelentkeznek, és rapid, letális lefolyásúak lehetnek.

Betegeink 8,9 %-ban észleltünk postirradiációs bőr-, izomkárosodást (18. ábra).



18. ábra

Postirradiációs bőr- és izomatrophia

Túl azon, hogy esztétikai problémát okoznak, a mozgásképességet is jelentősen befolyásolhatják.

Gyógyult betegeink között 5,6 %-ban észleltük vese eltérést, 4 esetben bal oldali zsugorvesét, 1 esetben fibrosis következtében üregrendszeri pangást.

Korai menopausát a betegség kezelésekor fertilis korban lévő nők közül (28 beteg) 6 esetben észleltünk. Postirradiációs bélkárosodást csak 2 betegnél észleltünk. 8 esetben osteoporosist találtunk, kialakulása a már korábban is említett ovarium elégtelenség, illetve a kezelés során alkalmazott kortikoszteroid terápia következménye is lehet.

MEGBESZÉLÉS

A HL kutatásának fő problémája jelenleg a betegek optimális kezelésének és meggyógyításának kérdése. A cél, hogy a beteg a lehető legkevésbé toxicus terápiával meggyógyítható legyen. Mindezek mellett napjainkban egyre több hosszán túlélő, illetve gyógyult beteggel találkozunk, akik bár alapbetegségükből meggyógyultak, azonban a kezelések késői szövődményei miatt életkilátásaik elmaradnak az átlagpopulációhoz képest. Tekintettel arra, hogy Magyarországon is a HL döntően a fiatalabb emberek betegsége, a késői szövődmények társadalmi jelentősége is nagy, hiszen életminőségük és a kezelés szövődményeiből adódó betegségeik munkaképességüket is meghatározzák.

A HL kezelésében három időszakot különíthetünk el: 1960-1985 között a betegség irányú, 1985-1995 között a kezelés orientált, és 1995-től napjainkig a beteg központú periódust. Míg az első időszakban a fő cél a Hodgkin-kóros túlélés növelése volt, addig napjainkra – felismerve a kezelések késői szövődményeit, melyek a túlélést és az életminőséget döntően befolyásolják- a beteg meggyógyítása lett a cél, de a lehető legkevésbé toxikus terápiával (62). Az 1980-as években kezelt HL-es betegek halálozási adatait elemezve egyértelmű, hogy a HL-ből eredő halálozást 15 évvel a kezelést követően a kezelések szövődményeiből eredő halálozások meghaladják, és ezen időszakot követően is fokozatosan emelkednek, és így a halálozási arány hosszú távon még mindig nagyobb, mint az átlagpopulációban (52). A HL kezelésének késői szövődményei közül a cardiovascularis (CV) szövődmények és második malignus daganatok befolyásolják leginkább a betegek túlélését és életminőségét.

A HL kezelésének cardiovascularis szövődményei

Az 1950-es éveket megelőzően a HL kezelése során észlelt szövődmények közül, kis számban észlelték a cardiovascularis rendszer károsodását, mely egyrészt a sokkal kevésbé intenzív radioterápiával (nem megavoltos terápiás berendezések, limitált dózis a bőrkárosodás miatt), valamint a rövid túléléssel magyarázható. Az 1950-es évektől az elérhetővé vált megavoltos terápia hatására, megnőtt az alkalmazott sugárdózis, ezáltal a kezelés hatékonysága és így a növekvő túléléssel a cardiovascularis szövődmények egyre nagyobb számban lettek megfigyelhetőek (63). Kezdetben a szívet radiorezisztensnek feltételezték, mivel alacsony proliferációjú szövet építi fel, később nyilvánvalóvá vált, hogy az irradiáció indirekt hatásai fontos szerepet játszanak a nem regenerálódó szövetek károsodásában, a nagy energiájú, rövid életidejű szabad gyökök képződése az intra- és extracelluláris vízben membránsérüléshez vezet, így a microcirculatio károsodásának következményeként ischaemias károsodás jön létre (63). A szövődmények a szívet alkotó szövetek hosszú sejtciklusa miatt leggyakrabban hónapokkal-évekkel az RT után jelentkeznek (myocardialis fibrosis, konstriktív pericarditis, accelerált atherosclerosis) (63). Az endothel sejtek károsodása, illetve a makromolekulák strukturális integritásának megváltozása okozza a késői reakciókat, melyek döntően a szívet ért összdózissal lehetnek kapcsolatban, de ez pontosan nem tisztázott (63). A RT indukálta szívbetegség legfontosabb rizikófaktor, hogy milyen közel fekszik a szív a mellkasfalhoz, hiszen ezáltal nő a lehetőség hogy a szívet sugárzás érje (64), nyilvánvalóan a RT dózisa, volumene is szerepet játszik. Az összdózis, a dózis ráta, a besugárzott szív térfogata, a kemoterápia, a mediastinalis tumor kiterjedése, az immunrendszer állapota és Ruckdeschel és Byhardt szerint különböző klinikai faktorok (We, lymphocyták szám, mediastinalis tumor tömeg) szignifikánsan összefüggnek az RT indukálta szívkárosodás kifejlődésével (63, 65). Arra vonatkozóan, hogy mekkora összdózis a leginkább veszélyes a szív károsodása szempontjából, ellentmondó adatok vannak. Egyes

szerzők szerint 40 Gy, mások szerint, már 30 Gy az az alsó határ mely felett fokozott a cardiovascularis betegség rizikója (65, 66, 67, 68), bár egyes vizsgálatok szerint, akik nem rendelkeznek ún. „szokásos” cardiovascularis rizikófaktorral (dohányzás, hypertonia, obesitas, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus) a súlyos szívbetegség kialakulásának rizikója szokványos RT után (30-40 Gy) nem nagyobb (69, 70).

Az RT után kialakuló szívbetegség pontos gyakorisága azonban még mindig ismeretlen (63, 71). Leggyakrabban pericarditis alakul ki, de előfordul myocardialis fibrosis, valvulopathia, ingervezetési zavar, cardiomyopathia, korai coronariasclerosis is (63, 66). Gyógyult betegeink között 37,8 %-ban (34 beteg) észleltük cardiovascularis betegség kialakulását, közülük 3 beteg csak kemoterápiában, 12 beteg csak a mellkast is érintő irradiációban, 19-en pedig CMT-ben részesültek. 21 betegnél észleltünk mitralis- és/vagy, aorta- és/vagy tricuspidalis insuffitientiát, döntő többségükben (90,5 %) a bal szívfélben alakultak ki. 12 betegnél egy billentyű, 8 betegnél két billentyű és 1 betegnél 3 billentyű elégtelenség volt észlelhető. Bár a besugárzási mezők elhelyezkedése alapján a jobb szívfél károsodása várható, és az egész populációban is a jobb oldali regurgitatio gyakoribb, valószínű, hogy a bal szívfélben uralkodó nagyobb nyomás miatt az endocardium itt érzékenyebb a RT károsító hatására (72). Coronariasclerosist 15 betegnél igazoltunk, közülük hatnál myocardialis infarctus is kialakult. Két esetben cardiomyopathiat diagnosztizáltunk, egy betegnél vezetési zavar miatt pacemaker beültetése történt. A cardiovascularis betegségekből eredő halálozás többnyire 10 évvel a kezelés után észlelhető, leginkább férfiakban (73), így a gyógyult betegeknél különösen kiemelkedő jelentőségű.

Krónikus pericarditisben szenvedő betegünk esetében részletes vizsgálatok történtek, a pericarditis egyéb, gyakoribb okai (fertőzések, uraemia, autoimmun betegségek, malignus folyamatok és a hypothyreosis) kizárhatóak voltak. Az alapbetegség kezelése folyamán két alkalommal történt a mediastinum telecobalt RT-ja 40 Gy összdózisban, illesztett mezőkkel.

Az utószimuláció igazolta, hogy a bal mediastinum relapsusa során, a besugárzási mező félárnyéka érinthette a pericardiumot. Így a jelentős sugárdózis következtében postirradiációs konstriktív pericarditis alakulhatott ki.

A postirradiációs pericarditisnek akut és krónikus (krónikus pericardialis folyadékgyülem és krónikus konstriktív pericarditis) formáját különböztethetjük meg (74). Kialakulását befolyásoló tényezők a leadott összdózis, a frakcionálás / a frakciók nagysága, KT és/vagy steroid kezelés, a RT által érintett szív mérete (75, 76), az alkalmazott technika, és a kezelés időtartama (75). Ezen kívül különböző pre- és postirradiációs klinikai faktorok, mint a RT előtti hypersedimentáció, normális lymphocytá szám, bulky tumor és megelőző kemoterápia egyidejű előfordulásakor 86%-os esély van pericardialis folyadék, illetve pericarditis kialakulására (74). A ma elfogadott ajánlásoknak megfelelő sugárdózis leadása esetén, a KT-nak, illetve a pericardium csökkent radiotoleranciájának lehet szerepe a pericardialis betegség kialakulásában (77). Az akut reakciók incidenciája magasabb, ha számos kis frakciót kap, a késői komplikációk száma viszont kevesebb (76). Nemzetközi adatok alapján a korai pericardialis betegség (48 hónapon belül a RT után) előfordulási gyakorisága 14 %, a késői formáé 11-50 %-os (74).

Az irradiáció indukálta pericarditis pathogenesisise még mindig tisztázatlan. Egyes szerzők a membrán antigének felszabadulása által okozott lymphocytá mediált autoimmun folyamatnak, mások RT indukálta nyirokér-elzáródásnak tulajdonítanak fontos szerepet (77). A HK kezelésének egyéb szövődményei, a hypothyreosis, és a fertőzésekre való fokozott hajlam is hozzájárulhat a pericarditis kialakulásához (77). Annak ellenére, hogy nem gyakori a felismert postirradiációs pericarditis, szerepe jelentős, mert egyrészt diagnosztikus nehézséget okoz, másrészt nincs kuratív kezelése a RT okozta fibrosus elváltozásoknak (78). A krónikus konstriktív pericarditis sokkal komolyabb szövődménye a RT-nak, mint a pericardialis folyadékgyülem. Nemcsak gyakoribb, mint a folyadékgyülem egyedül, de sokkal

invazívabb és agresszívebb kezelést igényel (74). Az akut pericarditisek kezelésében a non-steroid gyulladásgátlók játszanak szerepet, míg a konstriktív formák kezelése pericardiectomiából áll (74). Gondozott HL-es betegeink echocardiographiás vizsgálata/szűrése során mintegy 20 %-ban észleltünk pericardium megvastagodást, mely megelőzheti a pericarditis kialakulását. Gyógyult HL-es betegeink vizsgálata során azonban lényegesen kevesebb pericarditist észleltünk. Legtöbbször coronariasclerosis és akut myocardialis infarctus kialakulását igazoltuk (15 betegnél). Annak, hogy jelen vizsgálatunkban lényegesen kevesebb pericarditist észleltünk, mint az irodalmi adatok alapján várható lenne, több oka lehetséges. Egyrészt a RT során átlagosan 40 Gy összdózisban részesültek a betegek, és nagyobb rizikót az irradiációs pericarditis kialakulására a szív 30 %-át érintő, 40 Gy-nél nagyobb dózis alkalmazása esetén írtak le (79). Másrészt a RT típusa, a dozírozás, a szív védelme sokat változott az elmúlt 25 év alatt. A telecobalt készülék és a lineáris gyorsító alkalmazásával a nagyobb fokú penetráció miatt nagyobb dózis éri a szívet (80), de a kitakarás, az opponáló mezők használata és a fracionálás védi a szívet a nagyobb sugárdózistól, és így csökkentik a pericardialis betegségek incidenciáját (80).

1957 óta számos esetet írtak le mediastinalis RT után, akik coronaria betegségben szenvedtek. Különböző tanulmányok szerint kb. 5,5-12 % között valószínű kialakulása (66, 71, 81). A RT után a coronaria betegség kialakulásig eltelt idő 3-29 év, átlagosan 13-16 év az irodalmi adatok alapján (68, 81, 82, 83). Az RT után kialakuló coronaria betegség pathogenezisében a szokásos rizikófaktorok és az oxigén szabadgyökök játszanak szerepet (84), valamint a RT fokozza a von Willebrand faktor felszabadulását, mely az atherosclerosis kialakulásában szerepet játszhat (85), továbbá a RT által indukált fibrosis kifejlődése is tartalmaz olyan lépéseket, melyek atherosclerosisához vezethetnek (86). Az irradiáció hatására kialakuló fibrosis multicellularis interakciók eredménye, melyeket citokinek (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, PDGF, TGF- β) mediálnak. Az akut fázist, melyet neutrophil infiltráció jellemez,

intermedier változások követik (endothel proliferáció, collagen depositumok), majd a késői fázisban fibroblast proliferáció és atherosclerosis alakulhat ki (87). A HL-es betegek nagy része más rizikófaktorral is rendelkezik, mely az atherosclerosis kifejlődésére hajlamosít, így sok esetben nehéz igazolni az összefüggést a RT-val (63). A klinikai és pathológiai adatok ellenére, melyek alátámasztják az RT szerepét coronaria betegségben (emberekben), kísérleti állatmodellek nem igazolták, hogy az RT önmagában coronaria obstrukciót okoz. Az RT valószínűleg accelerált atherosclerosis indukál (66, 88, 89), bár egyes eseteknél nem találtak szignifikáns stenosiszt, ezekben az esetekben valószínűleg spasmus vezetett az infarctushoz (90, 91). A fiatal életkor, negatív családi anamnézis, rizikófaktorok hiánya és a jól ismert postirradiációs károsodások együttes fennállása esetén (pericardialis fibrosis, interstitialis myocardium fibrosis, pulmonaris fibrosis) az RT állhat a coronaria betegség kialakulásának hátterében (63, 88, 89). Az RT során gyakrabban károsodik a coronariák proximalis része (63)-a mediastinum irradiációs mezője miatt-, illetve súlyos stenosis figyelhető meg a jobb coronaria szájadékánál vagy a bal főágnál, melyek ritka lokalizációk azoknál, akik nem kaptak mediastinalis RT-t (71, 83, 84, 92). Experimentális állatmodellekből ismerjük, hogy az RT fibrotikus és atherogén változásokat hozhat létre az artériákban és a hyperlipidaemia segíti a folyamatot (83, 87, 93). Autopsziás minták szövettani vizsgálatai során nem specifikus változásokat észleltek az adventitia kötőszövetében és a gyulladásos sejtek hiányoztak (88, 92). A leggyakrabban leírt szövettani változások eltérnek a „spontán” atherosclerosisban észlelt eltérésekhez képest. Irradiációs károsodáskor súlyos adventitialis fibrosis, epicardialis fibrosus szövet, kevés lipid az intima lézióban, az adventitiában relative sok plazmasejt és kevesebb lymphocyta észlelhető. Az adventitia és az intima fibrosisát is leírták, media atrophiaival kísértén (87, 90, 92). Ezzel szemben egy tipikus atherosclerotikus lézióban: nagyobb extracelluláris lipid tartalom a fibrotikus plakokban, sok lymphocyta és kevés plazma sejt (63).

Az irodalomban leginkább esetismertetések ismertek, nagyobb HL-es betegpopulációban kevés a felmérés a coronaria betegségekre vonatkozóan RT után. A korábbi tanulmányoknál lényeges kiemelni, hogy a betegek nagy része olyan technikájú irradiációban részesült, mely ma már nem elfogadható (csak 1 mezős-anterior-, >40 Gy, 2 MV-os forrás, és számos frakció), és nem is összehasonlítható más vizsgálatok eredményeivel. Míg egyes szerzők nem észleltek megnövekedett coronaria betegségből eredő morbiditást vagy mortalitást HK miatt RT-t kapók között, addig mások ennek az ellenkezőjét írták le (92).

A kemoterápiás szerek közül vinca alkaloidok adása után észleltek számos esetben myocardialis infarctust, a legvalószínűbb, hogy ennek hátterében coronariaspasmus áll és a vinca alkaloidok indukálta thrombocytosis (90, 93, 94). (Ehhez hasonlóan splenectomizált betegekben is a thrombocytosis vezethet thrombus, és ezen keresztül infarctus kialakulásához (92). Más vinca alkaloidot nem tartalmazó kemoterápiás protokollok után is írtak le myocardialis infarctust, a pontos okot nem tudták meghatározni (95, 96). A bleomycin (a pulmonáris fibrosishoz hasonlóan) fibrotikus coronaria elváltozást okozhat, melyet 3 esetben írtak le (92). A procarbazin és dacarbazin szívkárosító mellékhatásai nem ismertek, a cyclophosphamid néhány esetben EKG elváltozást hozott létre, letális komplikációkat is leírtak (92), de ischaemias szívbetegség (ISZB) kialakulását nem észlelték, a hatás nem dóziszfüggő és inkább akut szövődmények kialakulásában játszik szerepet (64). Az anthracyclinek (doxorubicin, daunorubicin) myocardialis károsodást, cardiomyopathiát indukálnak, mely valószínűleg fokozható RT-vel (92), a szívkárosító hatás dóziszfüggő és a dózisok között eltelt idő is befolyásolja, ISZB kialakulását itt sem észlelték (64).

Bemutatott két betegünk esetében számos tényező vezethetett a coronaria betegség kialakulásához. Egyik betegünkénél az ISZB „szokásos” rizikófaktorai, pozitív családi anamnézis is jelen voltak. A RT közvetlen szívkárosító hatása mellett (mindkét beteg

teleterápiás feltételekkel, 40 Gy összdózisban Cobalt-60 kezelést kapott), a HK kezelésének egyéb késői szövődményei is szerepet játszottak a coronaria betegség kialakulásában. Ugyanis a korábbi kemo- és radioterápiás kezelések /CVPP, nagymezős irradiáció (total-nodal, subtotal-nodal, fordított Y típusú irradiáció)/ más szervek közvetlen károsításán keresztül, másodlagosan, károsíthatják a cardiovascularis rendszert. Így ovárium diszfunkció alakulhat ki, mely hypooestrogenaemiával, korai menopausával jár, és így az ösztrogén védőhatásának kiesésével a cardiovascularis betegségek gyakorisága nő. Gyógyult 90 HL-es betegünk között korai menopausát a betegség kezelésekor fertilis korban lévő nők közül (28 beteg) 6 esetben észleltünk. A gonadalis funkció károsodása KT után gyakoribb a férfiakban, mint a nőkben, kb. 90 %-ban jelentkezik pubertáskor utáni férfiakban (97), és leginkább az alkiláló citosztatikumok okozzák. Valószínűleg azért, mert az osztódó sejtek az alkiláló szerek citotoxikus hatására sokkal érzékenyebbek, mint a nyugalomban lévő sejtek. A korai ovarium elégtelenség oka valószínűleg az, hogy míg más szövetek gyorsan osztódó sejtjei regenerálódnak (csontvelő, gastrointestinum, thymus), addig a petefészkekben progresszív és irreverzibilis károsodás következik be, mivel itt limitált számú, regenerálódásra képtelen sejt található. A petefészek elégtelenség gyakoribb CMT után (medence RT és KT), és életkorfüggő. A spermató- illetve az oogenezis csökkentése a hypophysis-gonad tengely gátlásával a károsodásokat is megelőzheti (97). Nők esetében a korai ovarium elégtelenség az osteoporosis kialakulásában is szerepet játszik, ezt gyógyult betegeink közül 8 esetben észleltük. Azoknak a nőknek, akik 25 évnél idősebb korukban álltak kezelés alatt, mintegy 80-90 %-ban alakul ki korai menopausa (98), megelőzően hajlamosabbak amenorrhéára és a diagnózistól az amenorrhéáig szignifikánsan rövidebb idő telik el, mint a fiatalabbaknál (99). Valamint a HK kezelésének késői szövődményei közül az egyik leggyakoribb a pajzsmirigy károsodása, mely leggyakrabban hypothyreosis formájában jelentkezik (79). A hypothyreosis, emelkedett lipid szinttel jár, így a cardiovascularis események lehetősége tovább növekszik,

és ezt az időbeli kialakulások egybeesése is alátámasztja. Betegeinknél a korai menopausa és egyiküknél hypothyreosis is jelen volt.

A cardiovascularis szövődmények legjobb kezelése a megelőzés (63, 65). Az RT technikájában történő változásoktól (csökkentett összdózis, mezőszűkítés, opponáló mezők (anterior-posterior)) várható a szívkárosodások incidenciájának és súlyosságának csökkenése (63). Egyes vizsgálatok szerint a kockázatot a 30 Gy alatti összdózis lényegesen csökkentette, míg a szív területének fedése nem (100). Más szerzők a normális szövetek válaszreakciójának csökkentését javasolják (63). A káros hatás az antioxidánsokkal megelőzhető, de akkor az RT terápiás hatása is csökken (84), a racionálisabb lehetőség: csökkenteni az RT dózist, kezelni a rizikófaktorokat, a kezelés egyéb szövődményeit (hypothyreosis, korai menopausa) és thrombocytá aggregációt gátló gyógyszert adni (84). A korai felismeréshez, és a megfelelő időben kezdett kezeléshez a betegek gondos követése, a fizikális vizsgálat, EKG, mellkas röntgenfelvétel, ergometria, echocardiographia, szívizom-izotópos vizsgálat nyújt segítséget. A gyógyszeres és/vagy revascularizációs beavatkozások nem különböznek az egyéb okok miatt kialakult szívbetegségek kezelésétől. Ezen cardiovascularis szövődmények mellett a mediastinumot érintő RT másik jelentős szövődménye a tüdő- illetve mellhártya károsodása, melyet gyógyult betegeink között 32,2 %-ban észleltünk, s ez a CV szövődmények után a leggyakoribb volt. Döntően pulmonalis fibrosist igazoltunk. Az irradiációs pneumonitis 2-6 hónappal az RT után alakulhat ki, a rizikóját növeli a besugárzott tüdőtérfogat, az összdózis, a dózis ráta, a heti frakciók nagyobb száma viszont csökkenti. Nagyobb részben tüneteket nem okoznak, kezelést sem igényelnek (101), így inkább csak a radiológiai jelek alapján lehet őket diagnosztizálni. A kemoterápiás szerek közül a bleomycin indukálhat tüdőfibrosist. Az ABVD típusú kemoterápia és RT kombinálása után terhelésre jelentkező krónikus dyspnoe irodalmi adatok szerint kb. 7 %-ban fordul elő (98). A RT után inkább csúcsban és a paramediastinalis régióban (radiológiaiilag leghamarabb 6 hónappal a mantle RT után),

bleomycin adása után pedig a rekesz-borda szögletben számíthatunk fibrosis kialakulására (98, 101). Általában tünetekkel nem társulnak, de differenciáldiagnosztikai problémát jelentenek, ha korábbi röntgenfilmek nem állnak rendelkezésre. Az akut pneumonitissal ellentétben a krónikus fibrosisnál a frakciók méretének szerepe sokkal kisebb, mint a térfogatnak és az összdózisnak (101). Ritkábban figyeltük meg gyógyult betegeink között második daganatos folyamat kialakulását. 8,9 %-ban alakult ki második malignus folyamat betegeink között (emlő, colon, agy, pajzsmirigy, bőr, szájüreg). Nem véletlen, hogy nem észleltünk második hematológiai malignitást, valószínűleg azért, mert rövidebb idővel a kezelés után jelentkeznek, és rapid, letális lefolyásúak lehetnek. A gyógyult, hosszan túlélő betegeknél a második daganat jelentkezésének kockázata egész életük folyamán nagyobb marad az átlagos populációhoz képest, az ebből adódó mortalitás mintegy tízszerese az átlagpopulációnak (102). A második solid daganatok kialakulásának rizikófaktorai közé tartozik az életkor, a nem, citogenetikai eltérések és az életmódbeli szokások (pl.: dohányzás). Elsődlegesen inkább az irradiációval hozhatóak összefüggésbe, bár a daganatok kb. fele kívül esik az irradiációs mezőkön. Valószínűleg ezek magyarázzák azt is, hogy ezen betegeink között tüdődaganat nem került felismerésre. A pubertáskori RT növeli az emlőtumor kialakulásának rizikóját (73, 102) és felvetik a splenectomia kockázatnövelő szerepét is (102).

A sugárkezelés feltételeinek javulása, a szimulátor, lineáris gyorsító elérhetővé válása, s ezáltal a pontosabb tervezés, egyvezős kezelés, kisebb céltérfogat, kisebb sugárdózisok használata e szövődmények kialakulásának csökkentésében is döntő jelentőségű (13).

Hypothyreosis kezelt HL-es betegekben

Hosszan túlélő HL-es betegek között a pajzsmirigy eltérések előfordulása igen változó, az irodalmi adatok alapján, 20-80% közötti, és leggyakrabban hypothyreosis alakul ki (103, 104, 105, 106, 107). A mantle típusú RT-t kapott betegek között 31-53 %-ban észlelhető fokozatosan emelkedő sTSH szint, és klinikai hypothyreosis a betegek 6-25 %-ban alakul ki, de nem feltétlenül lesz nyilvánvaló a kezelés után 4-5 évig (98). Ez a változó gyakoriság nemcsak a HL kivizsgálási és kezelési formájával, az alkalmazott technikával, sugárdózissal és mezővel, az eltelt idővel, hanem a betegek gondozásának alaposságával és a szűrés során használt laboratóriumi tesztekkel és azok érzékenységevel is magyarázható. Vizsgálatunkban használt sTSH, fT3 és fT4 meghatározások érzékenyek, és az értékek az egyes funkciós csoportokra jellemzőek voltak. Betegeink negyedében, a nyaki vagy mantle RT-ban részesülők harmadában észleltünk hypothyreosist és kiemelendő, hogy a kezelés után legalább 6 évvel lévők között már közel 50%-ban igazoltunk hypothyreosist, és ezek az irodalmi adatoknak megfelelnek (103, 105, 106). Egyetlen hyperthyreosisos betegünk pajzsmirigy ellenes antitest és finomtű biopsziájának vizsgálata Basedow kórt igazolt. A csökkent és normális pajzsmirigy működésű HL-es betegeink klinikai jellemzőiben (szöveti altípusok, stádium, átlagéletkor, valamint az évtizedes kormegoszlás a HL felismerésének és kezelésének ideje szerint), az irodalmi adatok többségéhez hasonlóan - nem találtunk különbséget (105, 108, 109), bár Green és mtsai szerint a pajzsmirigy gyermekekben érzékenyebb a RT-ra mint felnőttekben (110). Nőknél másfélszer gyakrabban észleltük hypothyreosis kialakulását, mely hasonló az irodalmi adatokhoz (105, 108), s egyben azt is jelzi, hogy HL-es betegeknél a patomechanizmus eltér a primer hypothyreosisétól. Ez utóbbi 7-8-szor gyakoribb nők között és háttérben leggyakrabban idiopathiás autoimmun thyreoditis áll. Egyesek feltételezték, hogy a stádium megállapításánál, a LAG és más jódtartalmú kontrasztanyaggal végzett vizsgálatok során, a szervezetbe jutó nagy mennyiségű jód gátolja a pajzsmirigy működését, ami csökkent thyroxin és trijód-tironin

képződést eredményez (Wolf-Chaikoff hatás). Az sTSH értéke emelkedik, amely a pajzsmirigyben a sejtosztódást stimulálva, fokozott érzékenységet eredményezhet RT iránt (106, 111). Számos tanulmányban vizsgálták a LAG és a hypothyreosis kapcsolatát, a vélemények nem egységesek (106, 110, 112), jelen vizsgálatunkkal hasonlóan a többségben lévő adatokhoz nem találtunk összefüggést (107, 108). Felmerült a fenti mechanizmus alapján, hogy a RT során adott thyroxin megakadályozhatja a hypothyreosis kifejlődését, de ezt a vizsgálat nem erősítette meg (113). Szignifikáns eltérést tapasztaltunk - hasonlóan más irodalmi adatokhoz - a HL kezelési módja és hypothyreosis gyakorisága között (103, 105, 106, 108, 109). A pajzsmirigy alulműködése gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akik kezelésük során nyaki irradiációban részesültek (akár lokális, akár mantle RT részeként) - önálló RT formájában, vagy KT-val kombinálva - mint azoknál a betegeknél, akik nyaki irradiációt nem kaptak. Gyógyult betegeink között a harmadik leggyakoribb késői szövődmény a pajzsmirigy károsodása volt, a betegek 24,44 %-ban észleltük. 20 betegnél hypothyreosist, 2 esetben hyperthyreosist igazoltunk, közülük mindössze hárman kaptak csak kemoterápiát, 19 beteg nyaki sugárkezelést is kapott KT-val vagy anélkül. Betegeinknél a RT utáni hatodik évtől volt gyakrabban megfigyelhető a hypothyreosis kialakulása, hasonlóan Schimpff és mtsai közléséhez, akik szerint a hypothyreosis prevalenciája növekszik az irradiáció óta eltelt idő hosszával és maximumát a RT utáni ötödik évben éri el (108).

Számos szerző veti fel a nyak RT-ja után jelentkező hypothyreosis kialakulásában autoimmun folyamatok lehetőségét. Az irradiáció által károsított pajzsmirigyből autoantigének szabadulhatnak fel, melyek thyreoiditis kialakulását eredményezhetik (107, 114). Azt is megfigyelték, hogy KT-ban is részesült betegek között ritkább a pajzsmirigy ellenes antitestek előfordulása és az sTSH érték emelkedése, mint azokban a betegeknél, akik csak RT-ban részesültek, ezért feltételezik, hogy a KT immunszuppresszív hatása által kivédheti az irradiáció által elindított autoimmun thyreoiditist és ezáltal a hypothyreosis kifejlődését (107). Ugyanakkor

a citosztatikumok pajzsmirigyre kifejtett direkt hatása egyértelműen még nem tisztázott (105, 109). Eredményeinkből kitűnik, hogy a csak KT-ban részesültek között ritka volt a hypothyreosis és az is látható, hogy csak RT-val kezeltékhez képest a KT-val való kombinálás nem növelte, és nem is csökkentette a hypothyreosis gyakoriságát.

A hypothyreosis leggyakoribb tünetei, mint a fáradtság, a csökkent teljesítőképesség, az aluszékonyság, a depresszió, hideg intolancia, a bőreltérések, enyhe anaemia megtevesztők lehetnek, gyakran a HL-val hozzák összefüggésbe vagy a tumorelles terápia utóhatásának vélik. Betegeink között is kevés volt, akinek látványos klinikai tünetei voltak, és ez is az időszakos laboratóriumi ellenőrzés szükségességét hangsúlyozza. A laboratóriumi eltérésekhez társuló hypothyreosisos tünetek esetén a szubsztitúciós terápia elkezdése nem kérdéses. Betegeink kétharmadánál a levothyroxin dózisának fokozatos emelésével - ismételt hormon vizsgálatok mellett - határoztuk meg azt az egyéni adagot, amely a legjobb klinikai és laboratóriumi állapotot biztosította. Nem egységes az álláspont a klinikai tünetekkel nem rendelkező, de laboratóriumiilag hypothyreosisos betegek hormon kezelésével kapcsolatban, mégis többen javasolták ezeknél a betegeknél is a szubsztitúciót, amelyet azzal is indokoltak, hogy az emelkedett sTSH növeli a pajzsmirigyben a benignus és malignus fokális eltérések kialakulásának kockázatát is (104, 107).

Mellékpajzsmirigy károsodás vizsgálata kezelt HL-es betegek között

Betegeink között észlelt gyakori pajzsmirigyeltérések miatt vizsgáltuk, hogy a HL kezelése vajon károsítja-e a mellékpajzsmirigyeket is. Frissen felismert, kezeletlen HL-es betegeknél 1-30 % a hypercalcaemia előfordulása, mely leggyakrabban csontérintettséget jelez és a kezelés után normalizálódik, de jelezheti relapsus kialakulását is (115).

Irodalmi adatok szerint a hyperparathyreosisban szenvedő betegek 11-30 %-nak szerepel anamnézisében alacsony dózisú külső RT, valamint a nem malignus betegség miatt

alacsony dózisú nyaki RT-t kapó betegek között 5-14 %-ban alakul ki hyperparathyreosis, gyakorisága a dózis emelésével nő (106), döntően adenoma, ritkábban hyperplasia alakul ki (115).

Ezzel ellentétben a malignus betegségben alkalmazott nagy dózisú RT nem jelent nagyobb rizikót a mellékpajzsmirigy károsodása szempontjából (106). Az irodalomban leginkább 1-1 esetet ismertetnek, nagyobb tanulmányok esetén sem tér el a gyakoriság a normális populációétól (1/834, 1/274, 1/220) (117). Tanulmányunk eredményei ezzel összhangban vannak, sem parathyreoid diszfunkciót, sem mellékpajzsmirigy ellenes antitesteket nem találtunk. Az alkalmazott irradiációs technika helyi sajátosságai (a mezőillesztés, kitakarási nehézségek) miatt megnövekedett kockázatot feltételeztünk a mellékpajzsmirigy esetleges károsodása, hypoparathyreosis kialakulása szempontjából. Vizsgálataink ezt nem igazolták, ennek háttérében a mellékpajzsmirigy esetleges radiorezisztenciája is állhat (bár erre utaló irodalmi adat nincsen), vagy a parathyreideák megnövekedett rezerv kapacitása, hiszen ismert, hogy thyreoidectomia során, ha eltávolításra kerül akár 3 mellékpajzsmirigy is, a fennmaradó egy is képes ellátni a funkciójukat.

A kezelést követő első két évtizedben nincs nagyobb rizikó a hyperparathyreosis kialakulására, azok az esetek melyek az irodalomban fellelhetők nagyrészt 29-47 év után alakultak ki, és kapcsolatuk a nyaki irradiációval megkérdőjelezhető (106, 115). A citosztatikumok szerepe nem ismert a mellékpajzsmirigy eltérések szempontjából, mi sem észleltünk összefüggést.

A hypo- illetve hyperparathyreosis kialakulására azért is figyelni kell, mert a korábbi antitumor kezelések /CVPP, nagymezős irradiáció (total-nodal, subtotal-nodal, fordított Y típusú irradiáció)/ szövődményeként ovárium diszfunkció alakulhat ki, mely hypooestrogenaemiával, korai menopausával jár, mely a nőknél korai osteoporosist okozhat. Ugyancsak nem elhanyagolható a steroidot tartalmazó kemoterápiás kezelések (CVPP,

COPP/ABV, BEACOPP) osteoporosist fokozó mellékhatása sem. Ilyen értelemben felmerülhetett a mellékpajzsmirigy károsodásának, diszfunkciójának vizsgálata az osteoporosis esetleges fokozott rizikójának szempontjából.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy ellentétben a pajzsmiriggyel, a HL kezelése kapcsán kialakuló mellékpajzsmirigy károsodást (gyulladást, funkcionális eltérést) nem észleltünk, úgy tűnik a nagydózisú külső RT alkalmazása nem jelent nagyobb rizikót mellékpajzsmirigy károsodása szempontjából (108), azonban elképzelhető, hogy a korábban kezelt betegek további követése során mellékpajzsmirigy károsodással is találkozhatunk. A jelenlegi terápiás elveknek megfelelően alkalmazott kezelés mellett (pontosabb lokalizáció, csökkentett sugárdózis és mező, kevésbé toxikus kemoterápia) a mellékpajzsmirigy károsodása nem várható.

Vese- és ureter eltérések kezelt HL-es betegek között

A postirradiációs veseszövődmények lehetnek másodlagosak a szív vagy a pajzsmirigy károsodása következtében, illetve a RT direkt következményei (116). Betegeink 3,125 %-ban észleltünk postirradiációs vese-, ureter-, vagy húgyhólyagkárosodást, gyógyult betegeink között 5,6 %-ban észleltük vese eltérést (4 esetben bal oldali zsugorvesét, 1 esetben fibrosis következtében üregrendszeri pangást). Luxton és mtsai szerint 23 Gy összdózis a maximális tolerálható dózis, amely ha érinti a vesét még nem jár vesekárosodással. Kaplan vizsgálatai során több, mint 1200 beteg között nem fordult elő irradiációs nephritis (116). A postirradiációs veseszövődmények között megkülönböztetjük az akut illetve krónikus irradiációs nephritist. Az akut forma 6-12 hónappal a terápia után jelentkezik, súlyos hypertóniával, veseelégtelenséggel, és tüneti kezelést igényel (116). Ilyen elváltozást, betegeink között nem észleltünk. A leggyakrabban alaki eltéréseket, a legtöbb betegnél bal oldali zsugorvesét találtunk, ez a krónikus

irradiációs nephropathia leggyakoribb megjelenési formája. A krónikus irradiációs nephropathia klinikai megjelenése és patológiája a krónikus interstitialis nephritisnek megfelelő (116). Döntően csak anatómiai elváltozások jönnek létre (csökkent veseméret), míg funkcionális eltérés nem észlelhető (117, 118, 119). Ez általában hosszú és indolens folyamat, nem oka a mortalitásnak. A korábban alkalmazott kiterjesztett mezős irradiációval, mely a lépet is érinti, a sugárnyaláb eléri a bal vese felső pólusát is, ezért észlelünk leggyakrabban kisebb bal vesét (116, 117, 118). A patogenezis biopsziás és autopsziás mintákból ismert, e szerint a glomerulosok a legérzékenyebbek az irradiációra, fibrinoid necrosis vagy akár teljes hyalinizáció alakulhat ki, a proximalis kanyarult csatornában oedema, gyulladás, fibrozis figyelhető meg (116). Felső és mélysejtek klinikai megfigyelései subklinikai tubulus károsodást igazoltak, glomerulus eltérést nem észleltek (119). Megfigyeléseik szerint a HL kezelése nem okoz hosszú távú vesefunkció károsodást, de subklinikai eltérésekhez vezethet (119). Az irradiáció önmagában nem okoz érkárosodást, ám érzékenyíti az ereket a hypertenzio károsító hatására (116). Gyermekkorban alkalmazott RT késői szövődménye lehet arteria renalis stenosis, vagy occlusio, következményes hypertóniával. Kezelésében az erélyes antitenzív kezelés mellett a revascularizációs műtét, vagy a nephrectomia jön szóba (116). Két betegünkönél észleltünk pyelonephritist, mely háttérében az ureter károsodása állt. Az ureterek radiorezisztensek, károsodásuk a környező szövetek fibrosisának következményei, ezáltal jön létre üregrendszeri dilatáció következményes pyelonephritissel. Acut cystitis dysuriával, haematuriával jelenhet meg, ha több, mint 30 Gy dózis leadása történik. A gyulladás 3-4 hét alatt, analgetikum illetve ha szükséges alkalizálás és antibiotikus terápia mellett, következmények nélkül gyógyul (116). Betegeink között két betegnél észleltünk akut cystitist. Krónikus cystitis 4 hónappal-4 évvel a kezelés után alakulhat ki. A KT mellékhatásaként haemorrhagias cystitis cyclophosphamid adása után 2-40 %-os

incidenciájú, a gyógyszer adásának felfüggesztése után 2-6 héten belül megszűnik. Hólyagfibrosis kialakulására több mint 6g/m^2 cyclophosphamid adása után számíthatunk (116).

Irodalmi adatok szerint vese illetve ureter károsodás a HK kezelése kapcsán ritkán észlelhető, eredményeink ezzel összhangban vannak (116). Döntően a korábbi évtizedekben kezelt HK-os betegek esetén számíthatunk kialakulásukra, de a betegek gondos követése (rendszeres UH vizsgálat, vizelet vizsgálat, vesefunkciós paraméterek követése) segít a korai felismerésben és kezelésben. A szövődmények kialakulásában a RT tervezése, a besugárzott térfogat, az alkalmazott összdózis, a frakciók nagysága, az RT időtartama egyaránt szerepet játszanak.

Kiegészítő KT, megelőző vesebetegség, a kísérő betegségek illetve az ezek miatt szedett különböző gyógyszerek növelik az irradiációs nephropathia incidenciáját, korábbi megjelenést is eredményezve, már 4-6 héttel a kezelés után, az acut formában. A kemoterápiás szerek közül a cyclophosphamidnak, doxorubicinnak, actinomycin D-nek, vincristinnek, bleomycinnek, vinblastinnak szinergista hatása van az irradiációval (116).

A mai kezelési elveknek megfelelő KT és csökkentett volumenű és dózisú RT, valamint a modern sugárterápiás berendezések elérhetővé válása (13, 31, 120) azonban a postirradiációs veseszövődmények kialakulásának lehetőségét is minimálisra csökkenthetik.

Arteria carotis eltérések

Az arteria carotisokban az atheromatosus elváltozások prevalenciája az életkor előrehaladtával nő. Az a. carotis stenosis megnöveli a stroke kialakulásának rizikóját, és a stenosisok fokozásán keresztül a hypertonia, a diabetes mellitus, a dohányzás, az obesitas, és a hyperlipidaemia tovább növeli a rizikót.

Betegeink között 40 év alatt csak a nyaki RT-t kapók között észleltünk a. carotis eltérést, ennek oka az lehet, hogy fiatalabb életkorban az irradiációnak van inkább meghatározó szerepe kialakulásukban, és az egyéb atherogén rizikófaktorok (hypertonia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia stb.) szerepe még kisebb, idősebb korosztályokban viszont ezek is igen meghatározóak. A 40 év alatti betegek csoportját megvizsgálva azt találtuk, hogy ha volt is egyéb rizikófaktoruk, az az RT egyéb szövődményeiből (hyperlipidemia hypothyreosis következtében, korai menopausa) eredt, az idősebb csoportokban ezeken kívül megjelentek az előbb említett egyéb atherogén rizikófaktorok is. Ezt mutatja, hogy az idősebb korosztályokban bár a nyaki RT-t kapók között észleltünk több a. carotis sclerosis vagy stenosit, de a különbség már nem volt szignifikáns, valamint az RT után eltelt idő függvényében is bár nőtt az eltérések száma, ez sem volt szignifikáns mértékű. A fiatalabb betegeknél az irradiáció egyéb szövődményei, így a hypothyreosis, mely hyperlipidaemiát okoz, és a korai menopausa, mely az ösztrogén védő hatásának kiesésével a cardiovascularis betegségek gyakoriságát fokozza játszik még szerepet, mint atherogén rizikófaktor. Döntően jobb oldali eltérések alakultak ki, de ennek okát sem a kezelési módszerekben, sem a leadott összdózisban nem találtuk. Hull és mtsai sem találtak olyan specifikus a kezelésre jellemző tényezőt, ami az a. carotis, az a. subclavia, vagy a szívbillentyűk károsodásának rizikófaktorak lehetne. Az a. carotis/vagy a. subclavia betegség kifejlődéséig átlagosan 17 év telt el a kezelés után és a betegek 7,4 %-ban észlelték kialakulásukat (121). A nyaki irradiációban nem részesült csoportban feltételeztük, hogy esetleg a szteroid tartalmú kemoterápia játszik szerepet a carotis károsodásának kialakulásában, de ez nem volt igazolható, a csoportok között ennek tekintetében nem volt szignifikáns különbség. Arteria carotis károsodást 18,9 %-ban diagnosztizáltunk gyógyult betegeink között. 15 betegnél volt duplex UH vizsgálattal eltérés (intimasclerosistól a szignifikáns méretű stenosisig) (összesen 16,6 %), mely az irodalmi adatoknak megfelel. 50 %-os, vagy annál súlyosabb arteria carotis stenosis a betegek 2,2 %-

ban volt észlelhető, panaszokat azonban csak az aneurysma ruptura és occlusio okozott. A RT indukálta a. carotis stenosis gyakorisága nagyobb, mint általában várható, különösen a fej és nyak daganatos megbetegedései miatt alkalmazott RT után (122), ezekben az esetekben a szignifikáns a. carotis stenosis előfordulása irodalmi adatok alapján 30-50 % (122, 123, 124). Kiemelendő, hogy ezeknél a vizsgálatoknál az RT összdózisa a HL-ben átlagosan alkalmazotthoz képest nagyobb volt, akár 50 Gy feletti is. A külső RT hatásai a vascularis szövetre dózisdependensek és általában 35 Gy-nél nagyobb dózisu RT után várhatóak. A RT indukálta coronaria és peripherias arteriák sclerosisai általában fiatalabb életkorban jelentkeznek, mint a típusos atherosclerotikus érbetegségek, gyakran a 3-5. évtizedben és nem ritkán típusos atherosclerotikus rizikófaktorai is vannak a betegeknek (122, 125). Az irradiáció okozta érkárosodás pathogenezeise jól ismert, endothel sejt és fibroblast proliferáció, collagen depositio és fibrosis alakul ki, melyek accelerált atherosclerosist okozhatnak. Ezeket a hatásokat a hypertonia, a dyslipidaemia, a cytokinek és növekedési faktorok (TGF- β 1, IL-1 β) fokozhatják. Ezek az események végül az arteria fal megvastagodásához (leginkább az adventitia kiszélesedéséhez), plaque kialakulásához, thrombosishoz, occluzióhoz vezetnek (122, 124). Hasonlóan a koszorúerekben talált elváltozásokhoz, az a. carotis intima léziók azonban gyakran nem különböztethetőek meg a típusos atherosclerotikus lézióktól (122).

Az IMT-t több szerzőcsoport is vizsgálta, mind HL-es betegek, mind más primer fej-, vagy nyaki daganatos megbetegedés miatt nyaki RT-ben részesülő betegeknél, és közöttük nagyobbak találták, mint az RT-t nem kaptak között (124). A fiatal RT kezelésben részesült betegcsoportban igazolt kisebb elváltozások fontossága nem ismert, és a betegek hosszú követése fogja eldönteni, hogy ezen eltérések (IMT növekedése és plakkok kialakulása) hajlamosítanak-e, szignifikáns stenosisok (nagyobb, mint 50%) kialakulására (125).

A legtöbb betegnél a carotisok RT okozta sérülése aszimptomatikus, amíg tünetek nem alakulnak ki a stenosishoz, vagy occluzióhoz társulva. A legfőbb klinikai következménye az a. carotis stenosisnak a tranziens ischaemias attack (TIA), az ischaemias stroke és az amaurosis fugax, a szignifikáns stenosisal élő betegeknek nagyobb a rizikója a TIA-ra és stroke-ra. Az irodalmi adatok szerint az RT és az első tünet megjelenése között 6 hónaptól 20 évig terjedő idő is eltelhet (126). Fiatal HL-es betegünknel a gyermekkorban alkalmazott mantle, majd ismételt nyaki RT és a jelentős sugárdózis következtében – bár KR-ba került - nemcsak szomatikus retardáció, hanem a sugárkezelt területek súlyos károsodása jött létre. Diabetes mellitus is kialakult, melynél, hasonlóan a HL-hez az immunregulációs zavar, immunhiányos állapot is jól ismert (127), és a RT okozta lokális eltéréseken túl szerepe lehetett a szokatlan és súlyos szövődmények, infekciók (aktinomycosis) kialakulásában.

A sugárkezelés után hónapokkal-évekkel később alakulhatnak ki a krónikus bőr és bőr alatti kötőszövet károsodások, trophikus zavarok, amely során a bőr elvékonyodhat, fesszé, fénylővé válik, hyper-és/vagy hypopigmentált vagy hyperkeratotikus területek alakulhatnak ki fekélyekkel. Hisztológiailag vékony epidermis látható a collagen hyalinizációjával, a járulékos struktúrák hiányával, a capillarisok tágulatával vagy szűkületével és elzáródásával (128). Gyógyult betegeink 8,9 %-ban észleltünk postirradiációs bőr-, izomkárosodást. Túl azon, hogy esztétikai problémát okoznak, a mozgásképességet is jelentősen befolyásolhatják. A vérkeringés mellett a nyirokkeringés is károsodik, a nagy arteriák vasa vasorumának sérülése szűkületet, elzáródást, aneurysmát és vérzést is okozhat (129). Az irodalmi adatok szerint a nyak RT-ja után – évek-évtizedek múlva- kialakuló pharyngocutan fistula és a. carotis aneurysma rupturája ritka szövődmény (130, 131, 132, 133). Betegünknel a nyak mindkét oldalán sipoly és a carotis aneurysma-vérzés alakult ki, tudomásunk szerint hasonló esetet az irodalomban még nem ismertettek. A konzervatív kezelésre spontán nem záródó pharyngocutan fistula sebészi kezelése nehéz feladat. Zárása a korábbi sugárkezelések, a

gyulladások, a vérzés és műtétek következtében a rossz vérellátású, heges nyaki viszonyok miatt csak távolabbról vett nyeles musculocutan lebennyel volt az egyik oldalon sikeres (134). Az a. carotis rupturája masszív, életet veszélyeztető vérzést okoz, amely sürgős beavatkozást igényel, ez lehet sutura vagy az aneurysma resectiója után interpositum alkalmazása vagy sebészi lekötése, esetleg a carotis katéteres occlusioja (130). Betegünknel a carotisok keringésének fenntartására szolgáló beavatkozások csak átmenetileg voltak sikeresek, mindkét oldalon a carotis interna lekötésére kényszerültünk. Bár ennek következtében perifériás és központi idegrendszeri eltérések alakultak ki, szerencsére a. vertebralisok által fenntartott agyi keringés mellett betegünk életben maradt, és önálló életvitelre képes. Sajnos azonban egyelőre megoldhatatlan feladatnak látszik a bal oldali nyaki fistula zárása, és emiatt a gastrostoma eltávolítása. A nervus recurrens tartós paresise miatt a tracheostoma is véglegesnek tűnik. Betegünk esetében észlelt szövődmények-betegségek többsége (irradiációs pneumonitis, szomatikus retardatio, a bőr krónikus sugárkárosodása, IDDM, immundeficiencia, pharyngocutan sipolyok, carotis aneurysma és ruptura, cardiomyopathia, hypothyreosis) kisebb-nagyobb valószínűséggel összefüggésbe hozhatóak alapbetegségével és főleg annak kezelésével.

Az a. carotis eltérések kezelése a tünetek jelenlétén és a stenosis mértékétől függ. A korán elkezdett statin terápia a plakk regresszióját eredményezheti és késleltetheti az a. carotis stenosis progresszióját. ACE gátlókkal az IMT és a stroke csökkenése várható. Tünetekkel jelentkező betegeknél endarterectomia illetve stent behelyezése jön szóba, de a restenosisok incidenciája a stent implantatio után /RT indukálta carotis arteria stenosis esetében/ nem ismertek (122, 124). Összefoglalva elmondható, hogy a nyaki irradiációban részesült HL-es betegeinknél gyakrabban észlelünk a. carotis arteriosclerosist vagy stenosist. A szignifikáns stenosisok azonban ritkák és általában a betegek panaszmentesek, azonban az életkor előrehaladtával, az egyéb atherogén rizikófaktorok megjelenésével az eltérések

progrediálhatnak és súlyos szövődményei (stroke, aneurysma, ruptura) lehetnek. Bár a HL-es betegek késői szövődményekből eredő mortalitásában a carotis stenosisoknak jelenleg úgy tűnik nincs jelentős szerepe, mégis indokolt a rendszeres szűrővizsgálatok elvégzése, az egyéb atherogén rizikófaktoroknak a megelőzése és kezelése (dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus, hypothyreosis, korai menopausa) a nagy rizikónak kitett betegekben.

A kezelt HL-es betegeink gondozásuk során rendszeres szűrővizsgálatokon vesznek részt, melyek alkalmával az a. carotis szűkületek mellett a kezelés egyéb szövődményei is felismerése kerülnek, így ezek a mellékhatások korán felismerhetők, kezelhetők. Napjaink terápiás protokolljainak megfelelő kezeléssel (kemoterápia előtérbe kerülése, az irradiáció háttérbe szorulása, csökkentett összdózis és mezőméret) e késői szövődmények előfordulásának csökkenése is várható.

Hosszan túlélő, illetve gyógyult betegeink követése során több szerv károsodásával találkoz(hat)unk, melyek alapvetően meghatározzák életkilátásaikat. A késői szövődmények kialakulása szempontjából leginkább a RT minősége, az alkalmazott összdózis, a frakcionálás, az irradiációs mezők nagysága, a szervek RT által érintett volumene, az alkalmazott kemoterápiák és a társuló betegségek a meghatározó tényezők. A Hodgkin-lymphoma kezelésében történt változások (az ABVD KT elsődlegessé válása, csökkent a RT szerepe, kisebb összdózis, kevesebb kiterjesztett mezős kezelés, az ugyanolyan hatékonyságú, de kevésbé toxikus kemoterápiás protokollok alkalmazása) következtében, a korszerű terápiás elveknek megfelelő kezeléssel előreláthatólag e szövődmények gyakorisága csökkenni fog. A korábban kezelt és jelenleg is gondozás alatt álló gyógyult HL-ás betegek esetében azonban a szövődmények korai felismerésére és kezelésére kell törekedni, gondozásuk során a kezelésüktől illetve az ismert egyéb rizikófaktoroktól függően rendszeres gyakorisággal elvégzett szűrővizsgálatokkal. Ettől az életminőség javulása, és a szövődményekből eredő mortalitás csökkenése várható.

ÖSSZEFOGLALÁS-MEGÁLLAPÍTÁSOK

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

IRODALOMJEGYZÉK

1. Hodgkin T: On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Trans Med Chir Soc Lond 1832; 17: 68-114.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Histopathology 2000; 36: 69-89.
3. Mack TM, Cozen W, Shibata DK et al: Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. N Eng J Med 1995; 332: 4113-18.
4. Thomas RK, Re D, Wolf J et al: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Lancet Oncol 2004; 5: 11-18.
5. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al: Cancer incidence in five continents. Vol VI. IARC. Lyon, 1992.
6. Glaser SL, Jarret RF: The epidemiology of Hodgkin's disease. In Diehl V (ed) Baillieres Clin Haematol 1996; 9: 401-16.
7. István L, Giczy S: A Hodgkin-kór epidemiológiája. Orv Hetil 1979; 120: 319-24.
8. Kelényi G, Várbíró M: Malignus Lymphoma Referencia Centrum-1978. Orv Hetil 1980; 121: 1763-6.
9. Berényi E, Szegedi Gy, Szabó K és mtsai: Reprezentatív epidemiológiai és klinikopatológiai felmérés Hodgkin-kórban. Orv Hetil 1989; 130: 869-74.
10. Endrédi J, László T, Kelényi G: Lymphoma Referencia Centrum 1987-88. Orv Hetil 1991; 132: 733-9.

11. Rosenberg SA, Kaplan HS: Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1225-31.
12. Smithers DW, Lillicrap SC, Barnes A: Patterns of lymph node involvement in relation to hypotheses about the modes of spread of Hodgkin's disease. *Cancer* 1974; 34: 1779-86.
13. Illés Á, Udvardy M, Ésik O, Molnár Zs: A Hodgkin-kór. In Hematológiai betegségek kezelésének módszertana. Documed 2004.
14. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-1636.
15. Diehl V, Thomas RK, Re D: Part II: Hodgkin's lymphoma--diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5: 19-26.
16. Ratkóczy N: Herdvernichtungsdosen in der Röntgentherapie der lymphogranulomatose. *Strahlenther* 1936; 56: 325-36.
17. Pusey W: Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposure to x-rays: A preliminary report. *JAMA* 1902; 38: 166-9.
18. Gilbert R: Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis): Anatomic and clinical foundations; governing principles; results. *Am J Roentgenol.* 1939; 41: 198-203.
19. Peters M, Middlemiss: A study of survivals in Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J Roentgenol* 1958; 79: 114-21.
20. Kaplan HS: Role of intensive radiotherapy in the management of Hodgkin's disease. *Cancer* 1966; 19: 356-67.
21. Mauch PM: Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. *Blood* 1994; 83: 318-29.
22. Kuhn E, Stefanits K, Dérczy K: Második rosszindulatú daganat kifejlődése kezelt Hodgkin-kóros betegekben. *Orv Hetil* 1990; 131: 739-42.

23. Sont JK, van Stiphout WA, Noordijk EM et al: Increased risk of second cancers in managing Hodgkins disease: the 20-year Leiden experience. *Ann Hematol* 1992; 65: 213-8.
24. Putterman C, Polliack A: Late cardiovascular and pulmonary complications of therapy in Hodgkin's disease: report of three unusual cases, with a review of relevant literature. *Leuk Lymphoma* 1992; 7: 109-15.
25. Kaufman D, Longo DL: Hodgkin's disease. *Crit Re Oncol Hematol* 1992; 13: 135-87.
26. Várady E, Molnár Zs, Schneider T és mtsa: Malignus lymphoma miatt kezelt betegek második malignus betegsége. *Orv Hetil* 1995; 136: 2323-8.
27. Hagemaster FB: Hodgkin's disease: The next decade. *Leuk Lymphoma* 1996; 21: 53-61.
28. Connors JM, Reece DE, Diehl V et al: A: Hodgkin's lymphoma: New approaches to treatment. *Hematology* 1998; 274-95.
29. Hoppe RT, Hanlon AL, Hanks GE et al: Progress in the treatment of Hodgkin's disease in the United State, 1973 versus 1983. *Cancer* 1994; 74: 3198-203.
30. Zinzani PL, Barbieri E, Gherlinzoni F et al: Radiotherapy in early stage Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1994; 13: 285-9.
31. Ésik O, Székely J, Németh Gy és mtsa: A felnőttkori Hodgkin-kór (HL) sugárkezelése. 1998; 51 (suppl 2) 82-4.
32. Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970; 73: 881-95.
33. Morgenfeld M, Pavlovsky A, Isola L et al: Treatment of malignant lymphomas with cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone combination. *Proc XIV Int Cong Hemat Sao Paolo* 1972; abstr 578.
34. Host H, Abrahamsen AF: Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vinblastine, procarbazine and prednisone in the treatment of malignant lymphomas. *Scand J Haematol* 1973; 10: 170-6.

35. Buzás E, Rák K: Kombinált ciklikus chemoterápiával (COPP schema) szerzett tapasztalatunk előrehaladott lymphogranulomatosisban. Orv Hetil 1975; 116: 2931-5.
36. Berényi E: Kombinált cytostaticus therapis alkalmazása a Hodgkin-kór késői stádiumaiban. Orv Hetil 1976; 117: 1337-40.
37. McElwain TJ, Toy J, Smith E et al: A combination of chlorambucil, vinblastine, procarbazine and prednisolone for treatment of Hodgkin's disease. Br J Cancer 1977; 36: 276-80.
38. Stcliffe SB, Wrigley PF, Peto J et al: MVPP chemotherapy regimen for advanced Hodgkin's disease. Br Med J 1978; 1: 679-83.
39. Varga Gy, Krizsa F, Vezendi L és mtsa: Hodgkin-kóros betegek kezelésének ötéves tapasztalatai. Orv Hetil 1978; 119: 2881-8.
40. Berényi E, Szegedi Gy: A Hodgkin-kór ciklikus polychemoterápiája. Orv Hetil 1984; 125: 2477-81.
41. Iványi J, Kiss A, Telek B és mtsai: Hodgkin-kóros betegeink kezelésével szerzett tapasztalataink (1975-1986). Orv Hetil 1988; 129: 339-46.
42. Cooper DL, DeVita VT Jr: Hodgkin's disease: current therapy and controversies. Adv in Oncol 1994; 10: 17-24.
43. Ujj Gy, Telek B, Kiss A és mtsa: Másodlagos akut leukaemia Hodgkin-kórban. Orv Hetil 1992; 133: 2365-8.
44. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S et al: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer 1975; 36: 252-9.

45. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P et al.: Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 27-37.
46. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478-84.
47. deVita VT Jr: Is alternating cyclic chemotherapy better than standard four-drug chemotherapy for Hodgkin's disease? No. *PPO* 1993; 7: 1-11.
48. Connors JM: Is cyclical chemotherapy better than standard four drug chemotherapy for Hodgkin's disease? Yes. *PPO* 1993; 7: 1-6.
49. Molnár Zs, Fleischmann T: Előrehaladott stádiumú Hodgkin-kóros betegek összehasonlító kezelése COPP, illetve ABVD gyógyszerkombinációval. *Orv Hetil* 1992; 133: 1561-3.
50. Aisenberg AC Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 1999; 93: 761-779.
51. Angelini A, Benciolini P, Thiene G: Radiation-induced coronary obstructive atherosclerosis and sudden death in a teenager. *Int J Cardiol* 1985; 9: 371-373.
52. Henry-Amar M, Somers R: Survival outcome after Hodgkin's disease: a report from the International Data Base on Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990; 17: 758-768.
53. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC: Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 1966; 26: 1311.
54. Glatstein E, Gyernsey JM, Rosenberg SA et al: The value of laparotomy in staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 1969; 24: 708-718.
55. Balázs Gy, Makár V, Sáy P és mtsai: A stádiummegállapító laparotomiával és splenectomiával szerzett kezdeti tapasztalataink lymphrogranulomatosisban és nem Hodgkin-lymphomában. *Magy Seb* 1978; 31: 232-238.

56. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
57. Strickstroock KH, Musshof LM: Methode der zusatzlichen prophylaktischen Bestrahlung bei der Lymphogranulomatose. *Strahlenth* 1967; 133: 337-42.
58. Miltényi L, Adamecz Zs, Csejtei A et al: A Hodgkin-kóros betegek sugárkezelési eredményei 1963-1997. *Magy Rad* 1998; 72: 173-179.
59. World Health Organization: WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva 1979.
60. Bayer MF. Effective laboratory evaluation of thyroid status. *Med Clin North Am* 1991; 75: 1-26.
61. Wilke TJ, Eastment HT. Discriminative ability of tests for free and total thyroid hormones in diagnosing thyroid diseases. *Clin Chem* 1986; 32: 1746-1750.
62. Connors JM, Noordijk EM, Horning SJ: Hodgkin's lymphoma: Basing the treatment on the evidence. *Hematology* 2001: 178-193.
63. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT: Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1208-1215.
64. Zevering I, Kofflard M, Griep C, van der Meulen J: Coronaria stenosis following successful radiotherapy for Hodgkin's disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 468-472.
65. Hull MC, Price-Mendenhall N, Colgan ME: Subdiaphragmatic Hodgkin's disease: the University of Florida experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 161-166.
66. Faragó K, Gyenes G: Pericardial irritation in breast cancer patients treated by curative postoperative radiotherapy - early results. *Strahlenther Onkol* 1991; 167: 201-207.
67. King V, Constone LS, Clark D et al: Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 881-889.

68. Gyenes G: Radiation induced ischemic heart disease in breast cancer. *Acta Oncol* 1998; 37: 241-246.
69. Marti V, Garcia J, Augé JM et al: Coronary arterial spasm and cardiac arrest following mediastinal radiation therapy for Hodgkin's disease. *Chest* 1991; 100: 1180-1182.
70. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA et al: Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1020-1024.
71. Glanzmann C, Huguenin P, Lutolf UM et al: Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1994; 30: 43-54.
72. Végh J, Vadász Gy, Miltényi Zs és mtsai: Valvulopathia előfordulása tartósan komplett remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Onkol* 2002; 46: 357-360.
73. Hoppe RT: Long-term complications of treatment for Hodgkin's disease. *Trends in Onco-hematology* 1996; 4: 46-48.
74. Garling B, Gottdiener J, Borer J S: Cardiovascular complications of the treatment of Hodgkin's disease. In *Hodgkin's disease: the consequences of survival*. Ed: Lacher and Redman. Lea and Febiger Ltd, Philadelphia-London, 1990, pp 267-295.
75. Coltart R S, Roberts J T, Thom C H és mtsa: Severe constrictive pericarditis after single 16 MeV anterior mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Lancet* 1985; 1: 488-489.
76. Benoff L J, Schweizer P: Radiation therapy-induced cardiac injury. *Am. Heart J* 1995; 12, 1193-1196.
77. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 27-1984. *N Engl J Med*, 1984; 311: 39-46.
78. Pohjala-Sintonen S, Tottermann K J, Salmo M és mtsa: Late cardiac effect of mediastinal radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1987; 60: 31-37.
79. Cosset JM, Henry-Amar M, Girinski T et al: Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. *Acta Oncol* 1988; 27: 123-129.

80. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR: Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg* 1990; 125: 1181-1183.
81. Garling B, Gottdiener J, Borer JS: Cardiovascular complications of the treatment of Hodgkin's disease. In *Hodgkin's disease: the consequences of survival*. Ed: Lacher and Redman. Lea and Febiger Ltd, Philadelphia-London, 1990, pp 267-295.
82. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R et al: Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1998; 46: 51-62.
83. Gyenes G, Fornander T, Carlens P et al: Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy: a prospective study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1996; 36: 899-905.
84. Miller DD, Waters DD, Dangoisse V et al: Symptomatic coronary artery spasm following radiotherapy for Hodgkin's disease. *Chest* 1983; 83: 284-285.
85. Piovaccari G, Ferretti RM, Prati F et al: Cardiac disease after chest irradiation for Hodgkin's disease: incidence in 108 patients with long follow-up. *Int J Cardiol* 1995; 49: 39-43.
86. Rasmussen S, Dossing M, Walbom-Jorgesen S: Coronary heart disease – a possible risk in megavoltage therapy? *Acta Med Scand* 1978; 203: 237-239.
87. Reber D, Birnbaum DE, Tollenare P: Heart diseases following mediastinal irradiation: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 202-205.
88. Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen van Acht MJ et al: Ischemic heart disease after mantle field irradiation for Hodgkin's disease in long term follow-up. *Radiother Oncol* 1999; 51: 35-42.

89. Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM et al: Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981; 71: 552-556.
90. Scholz KH, Herrmann C, Tebbe U et al: Myocardial infarction in young patients with Hodgkin's disease – potential pathogenic role of radiotherapy, chemotherapy, and splenectomy. *Clin Investig* 1993; 71: 57-64.
91. Tenet W, Missri J, Hager D: Radiation-induced stenosis of the left main coronary artery. *Cathet cardiovasc Diag* 1986; 12: 169-171.
92. Vallebona A: Cardiac damage following therapeutic chest irradiation. Importance, evaluation, treatment. *Minerva cardioangiol* 2000; 48: 79-87.
93. Voelker W, Schuler U, Ehninger G et al: Anterior wall infarct in an 18-year-old patient with Hodgkin's disease. Possible relation between mediastinal irradiation, accelerated arteriosclerosis and vincristine chemotherapy. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 1216-1219.
94. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Piovaccari G et al: Cardiac injury as late toxicity of mediastinal radiation therapy for Hodgkin's disease patients. *Haematologica* 1996; 81: 132-137.
95. Zeymer U, Neuhaus KL: Acute coronary thrombosis and myocardial ischemia following chemotherapy of Hodgkin's disease. *Onkologie* 1990; 13: 221-224.
96. Weinstein P, Greenwald ES, Grossman J: Unusual cardiac reaction to chemotherapy following mediastinal irradiation in a patient with Hodgkin's disease. *Am J Med* 1976; 60: 152-156.
97. Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I et al: Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 138-147.
98. Bookman MA, Longo DL, Young RC: Late complications of curative treatment in Hodgkin's disease. *JAMA* 1988; 260: 680-683.

99. Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM et al: Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981; 71: 552-556.
100. Hancock SL, Hoppe RT: Long term complications of treatment and causes of mortality after HD. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 225-242.
101. Tarbell NJ, Mauch P, Hellman S: Pulmonary complications of Hodgkin's disease treatment: radiation pneumonitis, fibrosis, and the effect of cytotoxic drugs. In *Hodgkin's disease: the consequences of survival*. Ed: Lacher and Redman. Lea and Febiger Ltd, Philadelphia-London, 1990, pp 296-305.
102. Keresztes K, Miltényi Zs, András Cs és mtsa: Második malignus tumor gondozott Hodgkin-kóros betegeinknél. *Magy Onkol* 2002; 46: 247-251.
103. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR: Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1991; 325: 599-605.
104. Healy JC, Shafford EA, Reznick RH et al: Sonographic abnormalities of the thyroid gland following radiotherapy in survivors of childhood Hodgkin's disease. *Br J Radiol* 1996; 69: 617-623.
105. Khoo VS, Liew KH, Crennan EC et al: Thyroid dysfunction after mantle irradiation of Hodgkin's disease patients. *Australia Radiol* 1998; 42: 52-57.
106. Redman JR, Bajorunas DR: Therapy-related thyroid and parathyroid dysfunction in patients with Hodgkin's disease. In *Hodgkin's disease: the consequences of survival*. Ed: Lacher and Redman. Lea and Febiger Ltd, Philadelphia-London, 1990, pp 222-231.
107. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M: Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. *Cancer* 1981; 47: 2704-2711.
108. Schimpff SC, Diggs CH, Wiswell JG et al: Radiation-related thyroid dysfunction: implications for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1980; 92: 91-98.

109. Smith RE jr, Adler AR, Clark P et al: Thyroid function after mantle irradiation in Hodgkin's disease. JAMA 1981; 245: 46-49.
110. Green DM, Brecher ML, Yakar D et al: Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin's disease. Med Ped Oncol 1980; 8: 127-136.
111. Vagenakis AG, Downs P, Braverman LE et al: Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. J Clin Invest 1973; 52: 528-532.
112. Flein DA, Hanlon AL, Corn BW et al: The influence of lymphangiography on the development of hypothyroidism in patients irradiated for Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 13-18.
113. Bantle JP, Lee CKK, Levitt SH: Thyroxine administration during radiation therapy to the neck does not prevent subsequent thyroid dysfunction. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 1999-2001.
114. Constone LS, McDougall IR: Radiation therapy for Hodgkin's disease followed by hypothyroidism and Graves' hyperthyroidism. Clin Nucl Med 1982; 7: 69-70.
115. Nader S, Schultz PN, Fuller LM et al: Calcium status following neck radiation therapy in Hodgkin's disease. Arch Intern Med 1984; 144: 1477-1578.
116. Diamond MS, Levi M. Renal and genitourinary complications from the treatment of Hodgkin's disease. In Hodgkin's disease: the consequences of survival. Ed: Lacher and Redman. Lea and Febiger Ltd, Philadelphia-London, 1990, 306-313.
117. Birkhead BM, Dabbs CE, Beard MF et al: Assessment of renal function following irradiation of the intact spleen for Hodgkin's disease. Radiology 1979; 130: 473.
118. Le Bourgeois JP, Meignan M, Parmetntier C et al: Renal consequences of irradiation of the spleen in lymphoma patients. Br J Radiology 1979; 52: 56.
119. Fels LM, Bokemeyer C, van Rhee J et al: Evaluation of late nephrotoxicity in long term survivors of Hodgkin's disease. Oncology 1996; 53: 73-78.

120. Dinges S, Koswig S, Buchali A et al: Comparison of conventional and virtual simulation for radiation treatment planning of malignant lymphoma. *Strahlenther-Onkol* 1998; 174: 28-30.
121. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ et al: Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290: 2831-2837.
122. Cavendish JJ, Berman BJ, Schnyder G et al: Concomittant coronary and multiple arch vessel stenoses in patients treated with external beam radiation: pathophysiological basis and endovascular treatment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 385-390.
123. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR: Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg* 1990; 125: 1181-1183.
124. Olubunmi KA: Neck irradiation, carotid injury and its consequences. *Oral Oncol* 2004; 40: 872-878.
125. King LJ, Hasnain SN, Webb JA et al: Asymptomatic carotid arterial disease in young patients following neck radiation therapy for Hodgkin Lymphoma. *Radiology* 1999; 213: 167-172.
126. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W et al: Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002; 20: 282-288.
127. Poppema S: Immunology of Hodgkin's disease. *Bailliere's Clin Haematol* 1996; 9: 447-457.
128. Lacher MJ, Redman JR: Safai B, Anderson G, Myskowski PL: Cutaneous sequelae of Hodgkin's disease. In *Hodgkin's disease: the consequences of survival*. Ed: Lacher and Redman. Lea and Febiger Ltd, Philadelphia-London, 1990, pp 331-345.

129. McCready RA, Hyde GL, Bivins BA, Mattingly SS, Griffen WO: Radiation-induced arterial injuries. *Surgery* 1983; 93: 306-312.
130. Lin F, Lin J, Chang H, Yan C: Pseudoaneurysm of common carotid artery after irradiation: report of a case. *J Formos Med Assoc* 1988; 87: 828-831.
131. Rittenhouse EA, Radke HM, Sumner DS: Carotid artery aneurysm, review of the literature and report of a case with rupture into the oropharynx. *Arch Surg* 1972; 105: 786-789.
132. Tanaka S, Kimura Y, Furukawa M: Pseudoaneurysm of the carotid artery with haemorrhage into the hypopharynx. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 889-891.
133. Thawley SE: Complications of combined radiation therapy and surgery for carcinoma of the larynx and inferior hypopharynx. *Laryngoscope* 1981; 91: 677-681.
134. Redl P, Gyulaházi J, Póti S és mtsa: Actinomycosis talaján kialakult pharyngocutan defektus sebészi kezelése. *Fogorv Sz* 2000; 93: 144-148.

PUBLIKÁCIÓ

A. A PhD értekezést megalapozó közlemények időrendi jegyzéke:

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

IF: 0,203

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

IF: 1,373

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

B. A PhD témájában fel nem használt közlemények időrendi jegyzéke:

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

IF: 0,203

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

IF: 1,373

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

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

IF: 2,136

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

IF:3,318

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

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

SZCIENTOMETRIA

- 1. In extenso megjelent vagy elfogadott közlemények száma (ebből elsőszerzős): 33
(11)**
- 2. Angol nyelvű: 9 (2)**
- 3. Magyar nyelvű: 24 (9)**
- 4. Összesített impakt faktor: 11,365**
- 5. Citációs index (független): 4**

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Itt szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik lehetővé tették és segítették egyetemi doktori értekezésem létrejöttét.

Mindenekelőtt köszönöm Dr. Illés Árpád Tanár Úrnak, hogy osztályvezetőmként nemcsak az általános belgyógyászat elsajátításában volt segítségemre, hanem a hematológia felé terelte érdeklődésemet. Orvostanhallgató korom óta az általa vezetett munkacsoport tagja lehetek, és állandó ösztönzésének köszönhetően értekezésem létrejöhetett.

Dr. Szegedi Gyula Professzor Úrnak azért, hogy végzésem után Klinikáján alkalmazott, és munkámat azóta is figyelemmel követ, és segíti.

Klinikánk volt és jelenlegi igazgatójának Dr. Bakó Gyula Professzor Úrnak és Dr. Zeher Margit Professzor Nőnek.

Dr. Nemes Zoltán Professzor Úrnak, hogy az általa vezetett doktori programba felvett.

Az immunhaematológiai munkacsoport munkatársainak, cikkeim társ szerzőinek.

Hodosi Katalinnak állandó segítségéért, mellyel cikkeim és értekezésem formai kivitelezéséhez hozzájárult.

Édesapámnak, hogy figyelmemet az orvostudomány felé terelte és azóta is rendszeres szakmai segítséget is nyújt.

Édesanyámnak, férjemnek és kislányomnak türelmükért, segítségükért.