

## **Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei**

### **KLINIKAI VIZSGÁLATOK HODGKIN LYMPHOMÁBAN, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A TÚLÉLÉSRE ÉS A KÉSŐI KEZELÉSI SZÖVŐDMÉNYEKRE**

Dr. Simon Zsófia

Témavezető: Dr. Illés Árpád



**DEBRECENI EGYETEM**  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2010.

## **IMPRESSZUM**

Az értekezés címe: Klinikai vizsgálatok Hodgkin lymphomában, különös tekintettel a túlélésre és a késői kezelési szövődményekre

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Illés Árpád

A szigorlati bizottság:	Elnöke:	Dr. Berta András, az MTA doktora
	Tagjai:	Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora Dr. Bányai Anikó, Ph.D.

A bíráló bizottság:	Elnöke:	Dr. Berta András, az MTA doktora
	Tagjai:	Dr. Kiss Attila, Ph.D. Dr. Egyed Miklós, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja: 2010. május 10. 13 óra

## BEVEZETÉS

A nyirokcsomók megnagyobbodásával és a lép gócos infiltrációjával járó kórképet elsőként Sir Thomas Hodgkin írta le 1832-ben 7 eset kapcsán. A betegség az azóta eltelt időben az orvostudomány egyik sikertörténete lett, a XX. század második felében szerzett és azóta is gyarapodó klinikopatológiai, diagnosztikai ismereteink és a korszerű terápiás gyakorlat eredményeként ma a Hodgkin lymphomás (HL) betegek nagy többsége hosszú távon túlél, meggyógyul. A HL hazai és nemzetközi incidenciája 1,5-3/100 000, azonban tekintettel arra, hogy főként a fiatal felnőttek betegsége, a társadalmi jelentősége túlmutat gyakoriságán.

A klinikopatológiai megfigyelések eredményeként az 1994-es REAL klasszifikáció a Hodgkin-kórt (HK) két csoportra osztotta: a klasszikus (cHK) és a nodularis lymphocytá predománns HK-ra (NLPHK). Mérföldkőnek tekinthető, hogy ugyanebben az évben Küppers az NLPHK-ra jellemző atípusos Hodgkin, Reed-Sternberg (HRS) sejtekről igazolta a klonális B-sejtes eredetet, mely később a klasszikus forma daganatos sejtjeiről is igazolódott, így a betegség egyértelműen a lymphomák közé volt sorolható. Ugyanakkor az immunfenotípus vizsgálatok a két forma különbözőségét mutatták, mindez tükröződik a 2000 óta érvényben lévő, legutóbb 2008-ban frissített WHO klasszifikációban is, mely a HK-t a lymphomák közé sorolja, és két szövettani típusát különbözteti meg, nevezetesen a nodularis lymphocytá predománns (NLPHL) és a klasszikus Hodgkin lymphomát (cHL). Mindezzel párhuzamosan a diagnosztikai lehetőségek is jelentősen fejlődtek, ma már rutinszerűen alkalmazzuk a CT vizsgálatokat és gyakorlatilag elérhető az egész test 18-fluorodezoxi glükóz pozitron emissziós tomográfia (FDG-PET), illetve az országban ma már három centrumban a kettő kombinációját (PET-CT) alkalmazzák. Mindez pontos klinikai stádium besorolást és jobb prognózis megállapítást tesz lehetővé, mely a korszerű, rizikó adaptált kezelés alkalmazásának alapját képezheti. Ennek eredményeként ma már a HL-es betegek nagy többsége meggyógyul, a 10 éves teljes túlélés a 80%-ot meghaladja nemzetközi és hazai viszonylatban egyaránt.

A HL kezelésének történetében három szakaszt különböztethetünk meg: 1960-1985 között a betegség irányú, 1985-1995 között a kezelés orientált és 1995-től napjainkig a beteg központú periódust. A szemléletváltozásban fontos szerepet játszott az, hogy szembesülnünk kellett a HL-ből gyógyultak kezelésének késői szövődményeivel. 10-15 évvel a HL diagnózisát követően a késői szövődményekből eredő halálozás meghaladja a betegségből eredő halálozás mértékét. Mindemellert számos kezelési szövődmény a betegek életminőségét hosszútávon is kedvezőtlenül befolyásolja, terhelhetőségük csökken. A késői szövődmények

között a legsúlyosabbak a második daganatos megbetegedések és a cardiovascularis eltérések, azonban ezek mellett számos, inkább az élet minőségét rontó szövődményről tudunk, ilyen például a mantle mezős és a felső nyaki nyirokcsomó régiók érintett mezős irradiációjának következtében károsodó pajzsmirigy vagy csökkenő nyáltermelés, és ennek eredményeként megnövekedő caries rizikó, romló parodontologiai status.

A betegség pontos etiológiájának megismerésére irányuló mind szélesebb körű experimentális kutatások, a bővülő diagnosztikai lehetőségek, a korszerű prognózis-becslés, a rizikó és válasz adaptált kezelés egyaránt a túlélés növelését célozzák meg oly módon, hogy lehetőleg a betegek életkilátása és életminősége hosszútávon se maradjon el a „normál” populációtól.

## CÉLKITŰZÉSEK

1. Az elmúlt két évtizedben a klinikopatológiai ismeretek gyarapodása, a REAL/WHO klasszifikáció bevezetése, a korszerű diagnosztika, ennek eredményeként pontos klinikai stádium meghatározás és új prognosztikai rendszerek bevezetése, valamint a késői kezelési szövődmények fontosságának felismerése terápiás szemléletváltást eredményezett a nemzetközi és hazai gyakorlatban egyaránt. Mindez alapján határoztam el, hogy felmérem az 1995 és 2004 között a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján felismert és gondozott HL-es betegek klinikai jellemzőit, áttekintem a Klinikánkon alkalmazott terápiás gyakorlatot és felmérem betegeink 10 éves prognosztizált teljes és eseménymentes túlélését az alkalmazott terápia és a prognózis függvényében.

2. A NPLHL ritkább formája a HL-nek, mely immunhisztokémiai és klinikai sajátosságaiban egyaránt jelentősen eltér a klasszikus formától. Előfordulása a HL betegek között 3-5%, így hazánkban mindössze kb. 6-8 új felnőtt esettel számolhatunk évente. Diagnosztikája az eltérő kezelési gyakorlat miatt kiemelkedő fontosságú. Két nagy hazai centrum betegeinek adatainak áttekintésével vizsgálni kívántam a betegség hazai előfordulását, a betegek klinikai jellemzőit, az alkalmazott kezeléseket és 10 éves prognosztizált teljes és eseménymentes túlélést, valamint mindezen keresztül elemeztem az NPLHL patológiai jellegzetességeit és a differenciál diagnózis szempontjait.

3. Munkacsoportunk hagyományaihoz híven munkám során foglalkoztam a HL-es betegek késői szövődményeivel, főként az irradiáció késői károsító hatásával. A második daganatos betegségek mellett a cardiovascularis szövődmények befolyásolják leginkább a betegek hosszú távú életkilátásait. A sugárkezelés és a kemoterápia egyaránt károsíthatja a

pericardiumot, a myocardiumot és a koszorús ereket is. Gondozott betegeink között felmértem a mellkasi panaszok előfordulási arányát, és hagyományos (EKG, ergometria, echocardiográfia) valamint dual izotópos szcintigráfias (DISA) módszerekkel vizsgáltuk a coronaria betegség előfordulását. Összefüggéseket kerestem a betegek panaszai, az észlelt strukturális eltérések és az alkalmazott kezelési módszerek között.

4. A köpeny mezős és a felső nyaki nyirokcsomó régiók érintett mezős sugárkezelése károsíthatja a nyálmirigyeket, melyek fokozott caries képződéshez vezethetnek. Ez a betegek életminőségét ronthatja, a csökkent immunitás mellett fokozott fertőzési kockázatot jelenthet. A kevés nemzetközi adat mellett hazai viszonylatban a HL-es betegek fogászati szűréséről nincs tudomásunk. Mindez alapján határoztam el, hogy felmérem gondozott HL-es betegeink között a fogászati és parodontológiai státust és vizsgálom a cariogen szájlórát. Összefüggést kerestem az alkalmazott kezelés és a betegek fogászati, parodontológiai státusa és a cariogen ágensek felszaporodása között.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Munkám során elsősorban a DEOEC III. sz. Belgyógyászati klinikáján és részben az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) kezelt és gondozott HL-es betegek körében végeztem vizsgálatokat. A beteg adatainak elemzéséhez az ambuláns és kórlapokat, beteg kartonokat, valamint a MedSolution egészségügyi informatikai programrendszert használtam fel.

A szövettani diagnózist és az altípusokat a Rye, majd a REAL/WHO klasszifikáció szerint, a betegség stádiumát az Ann-Arbor-i elvek Cotswolds-i módosítása alapján határoztuk meg, míg a prognózist a korai stádiumokban az EORTC ajánlása, az előrehaladott betegségben pedig a nemzetközi prognosztikai score (IPS) alapján adtuk meg. Az előrehaladott stádiumokban kedvezőnek tekintettük a betegek prognózisát, ha IPS értékük 0-3, és kedvezőtlennek, ha az legalább 4 volt. A betegek kivizsgálásakor az anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat mellett kétirányú mellkas rtg, nyaki, hasi, kismedencei, valamint szükség szerint lágyrész UH, néhány kivételtől eltekintve teljes test CT, egyoldali crista iliaca posterior biopszia, gallium scan, az utóbbi időkben PET/CT is történt. Az elsődleges kezelés során alkalmazott KT az 1990-es évek elejéig COPP, majd 1998-ig döntően COPP/ABV, míg a későbbi időszakban (1998-tól) ABVD protokoll volt. Másodlagos kezelésként főként DHAP-döntően nagy dózisú kezelés és autológ haemopoeticus őssejt átültetés (HDT+aHSCT) előtt-, illetve alap BEACOPP-14, ritkábban ICE régebben CEP polikemoterápiát használtunk. Az 1990-es évek második feléig az aktuális hazai ajánlásoknak és lehetőségeknek megfelelően a sugárkezelés kiterjesztett mezős volt, míg ma már döntően csak az érintett nyirokcsomó régiók besugárzása történik és a kumulatív dózis is 40-44 Gy-ről 30-36 Gy-re mérséklődött. A korai és az előrehaladott stádiumokban a mindenkori aktuális hazai szakmai irányelvek szerint alkalmaztunk kemo- vagy radioterápiát, illetve a kettő tervezett kombinációját (CMT). A nem megfelelően reagáló betegeknél, illetve azoknál, akiknél egy éven belül, vagy ismételten relabált a betegség, lehetőség szerint HDT+aHSCT történt. A kezelés után 1 hónappal restaging vizsgálatokat végeztünk, a reziduális tumor viabilitásának megítélésére lehetőség szerint FDG-PET vizsgálat is történt. A terápiás választ ekkor még a WHO ajánlásnak megfelelően határoztuk meg, mely lehet teljes remisszió (KR), részleges remisszió (PR), vagy nem reagáló/progresszió (NR). A Cotswolds-i ajánlásoknak megfelelően a kezelés utáni reziduális eltérés esetén a bizonytalan komplett remisszió (KRu) fogalmát használtuk, ezekben az esetekben vagy FDG-PET vizsgálat, vagy rebiopszia történt.

### **Hodgkin lymphomás betegek kezelése során szerzett tapasztalataink**

Az 1995 és 2004 között a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 10 év alatt elsődlegesen kezelt 163 HL-es beteg adatait vizsgáltuk, melyet 2006 januárjában zártunk le,

az átlagos követési idő 69 (12-132) hónap volt. A túlélést Kaplan-Meier szerint számítottuk ki, a statisztikai elemzést SPSS program használatával, log-rank teszttel végeztük, a  $p < 0.05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

### **A noduláris lymphocyta predomináns HL klinikopatológiai jellemzői**

A REAL/WHO osztályozás bevezetése után 1995 és 2004 között az OOI és a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 10 év alatt diagnosztizált 536 HL-es beteg adatait értékeltük, melyet 2007 januárjában zártunk le, az átlagos követési idő 83 (3-144) hónap volt. A túlélést Kaplan-Meier szerint számítottuk ki, a statisztikai elemzést SPSS program használatával, log-rank teszttel végeztük, a  $p < 0.05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

### **Késői myocardialis károsodás vizsgálata**

76 a DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinikáján 1970-2000 között kezelt és a tanulmány idején is gondozott HL beteget vizsgáltunk, felmérésünket 2006-ban klinikánkon és a Nukleáris Medicina Tanszéken végeztük. A vizsgálatba legalább öt éve komplett remisszióban lévő betegeket választottunk be, függetlenül attól, hogy mellkasi panaszuk volt-e, ugyanakkor a 30-nál nagyobb BMI (body mass index) és a nem beállított diabetes mellitus kizárási kritérium volt.

A cardiális kivizsgálás részeként 12 elvezetési nyugalmi és Bruce protokoll szerint végzett terhelési EKG, valamint echocardiográfiás vizsgálat történt. Mértük a szívüregek méretét, vizsgáltuk a szegmentális falmozgászavarokat, meghatároztuk a bal kamrai ejekciós frakciót (EF), és vizsgáltuk a bal kamra diastoles funkcióját pulzális Doppler technikával. Invazív kivizsgálás (coronarográfia) a kardiológusok döntése alapján történt.

*Betegelőkészítés:* Minden beteg per os 80 mg glukózt és 250 mg acipimoxot (Olbetam, Pharmacia, Hungary) kapott 1.5-2 órával a F-18 FDG intravénás beadása előtt, hogy emeljük a vér inzulinszintjét és csökkentsük a szabad zsírsavszintet a szívizom optimális FDG felvételéhez. Először 370 MBq F-18 FDG, majd 10 perccel később 850-900 MBq Tc-99m MIBI intravénás injektálása történt. A leképezés 60 perc múlva kezdődött. *Gyűjtés:* Ultra-nagy-energiájú (511 keV) kollimátorral felszerelt kétféjes APEX HELIX gammakamerával (Elscent) egy fejes módban szimultán két energia csatornán (Tc-99m: 140 keV $\pm$ 10%, F-18: 511 keV $\pm$ 10%) 64\*64 mátrixban (pixel méret: 6.925 mm) egy 180° ívben RAO 45°-tól LPO 45°-ig (3° szögekként) történt a gyűjtés. A leképezési idő 30 sec/nézet. *Képfeldolgozás:* Az eredményeket dedikált 511 keV software csomaggal (Elscent) dolgoztuk fel. Rekonstrukció során Metz-szűrést és szűrt visszavetítést alkalmaztunk. Három metszetsort készítettünk (a bal kamra rövid, horizontális hosszú és vertikális hosszú tengelyével párhuzamos metszeteket) a

Tc-99m MIBI képek alapján identikusan az FDG képekre is. Az eloszlási térképet (polar map) a rövid tengelyű metszetekből mindkét radiofarmakon eloszlás alapján elkészítettünk. Az eloszlási térképen 16 régió legmagasabb aktivitású szegmenthez viszonyított átlagos aktivitását százalékban fejeztük ki. A szcintigráfiás paraméterek közül vizsgáltuk a szegmensenkénti relatív radiofarmakon-felvételt (MIBI, illetve FDG), a szegmensek között a százalékosan legalacsonyabb perfúziós és anyagcsere értéket, valamint a maximális eltérést a relatív anyagcsere és a relatív perfúzió között.

*Statisztikai analízis:* Vizsgáltuk, hogy a szívizom perfúziójának és anyagcseréjének károsodása mutat-e összefüggést a beteg tüneteivel és a non-invazív kardiológiai vizsgálatok során talált eltérésekkel, és a kezelés módjával. A statisztikai számolásokat az SPSS programcsomaggal végeztük. Az adatcsoportok normalitását Kolmogorov-Smirnov próbával, a szórások egyezését Levene-próbával ellenőriztük. Két korcsoport átlagát általában t-próbával, eltérő szórások esetén d-próbával hasonlítottuk össze. A szegmensenkénti vizsgálatkor a többszörös összehasonlításra a Bonferroni-korrekciót alkalmaztuk, az eltéréseket 0.0032 valószínűségi szint alatt tekintettük szignifikánsnak. A három kezelési csoport összevetésére variancia-analízist végeztünk.

#### **Fogászati és parodontológiai státusz felmérése:**

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 132 HL-es beteget és 51 korban és nemben illesztett olyan kontroll személyt vizsgáltunk meg, akiknek anamnézisében nem szerepelt daganatos megbetegedés, illetve kemo/radioterápia. A HL-es betegek kezelésük során vagy csak RT-t, vagy csak KT-t, vagy CMT-t kapták, és az alapján osztottuk őket két csoportra, hogy a terápia során részesültek-e a felső nyaki nyirokcsomó régiókat érintő irradiációban. Kezelésük legalább két évvel a vizsgálat előtt befejeződött. A kontroll személyek képezték a harmadik vizsgálati csoportot. A vizsgált személyek kiválasztása során kizáró kritériumnak tekintettük a nyáleválasztást befolyásoló állapotokat.

A betegek vizsgálata a DEOEC Parodontológiai Tanszékén történt, először sialometria, majd egyszerű eszközös általános fogászati és parodontológiai státusz felmérés, a nyál puffer kapacitásának mérése és mikrobiológiai mintavétel történt a cariogen flóra vizsgálatára. A *sialometria* során sialometriás csőben mértük az öt perc alatt történő nyugalmi nyáleválasztást, a 0.1 ml/perc alatti értéket tekintettük kórosnak. A *nyál puffer kapacitását* CRT buffer szemikvantitatív tesztesék segítségével határoztuk meg. A *fogászati státusz* jellemzésre a DMFT-indexet alkalmaztuk, mely a szuvas, hiányzó és tömött fogak arányát mutatja. A *parodontológiai státusz* felmérésére az egyszerűsített Russel-féle periodontalis



indexet használtuk. A *cariogen flóra* vizsgálatára az alsó metsző fogak lingualis felszínéről vettünk mintát, melyet transzport közegben szállítottunk a Mikrobiológia Intézetbe, ahol a minták leoltása történt. Munkánk során *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* sps. és *Candida albicans* tenyésztését végeztük el, pozitív eredmény esetében a csíraszám meghatározása is megtörtént, a kórokozó jelenlétét szignifikánsnak tekintettük amennyiben a csíraszám elérte a  $10^5$  nagyságrendet 72 órás tenyésztés után. A *statisztikai analízist* Statsoft (Version 6.) statisztikai program segítségével Lilliefors és Kolmogorov-Smirnov teszttel végeztük. Parametrikus eloszlás esetén T-próbát, nem parametrikus eloszlás esetén Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. Több mint két minta-sorozat összevetésekor ANOVA teszttel számítottuk a p értéket, melyet  $p < 0.05$  esetében tekintettünk szignifikánsnak.

## EREDMÉNYEK

### Hodgkin lymphomás betegek kezelése során szerzett tapasztalataink

Betegeink között enyhe női túlsúly, bimodális koreloszlás figyelhető meg. Az átlagéletkor a diagnóziskor 36 (14-75) év volt. Az összes beteg között az MC, míg a nőknél a NS szövettani altípust volt a leggyakoribb, és csak 1.8%-ban figyeltünk meg NLPHL-t. Többségük (60.7%) előrehaladott stádiumban került felismerésre, „B” tünete 51.5%-nak volt. A korai stádiumú esetek 38.8%-a kedvező prognózisú volt, míg az előrehaladott stádiumú betegek között kedvezőtlen prognózissal ( $IPS \geq 4$ ) mindössze 15.6% bírt. Bulky tumora 46 betegnek (28.2%) volt. 155 beteg részesült KT-ban, önállóan, vagy pedig a CMT részeként. A 61 COPP/ABV és a 87 ABVD terápiát kapott beteg 10 éves prognosztizált teljes és eseménymentes túlélését összehasonlítva az ABVD kezelés előnyösebb volt. 99 esetben történt RT, 7 betegnél önállóan, a többinél CMT részeként. A kezelés hatására 90.2%-ban komplett remisszió (KR/KRu) alakult ki, az overall response rate ( $ORR = KR/KRu + PR$ ) 96.3% volt, és csak 3.7%-os volt a nem reagáló (NR), terápia rezisztens betegek aránya. A KR-be került betegek között később 18.5%-ban alakult ki a HL relapszusa. Az elsődleges kezelésre adott nem megfelelő terápiás válasz (PR, NR) miatt tovább kezelték és a relapszus miatt újabb kezelésben részesült betegek aránya összesen 26% volt. Második kezelésként öt beteg kapott eredményesen IFRT-t. Konvencionális dózisú salvage KT/CMT főként idős betegeknél, a külföldi állampolgároknál, valamint az egy éven túli relapszusok esetén került alkalmazásra. 18 betegnél kezdeményeztük HDT+aHSCT alkalmazását, 3 betegnél azonban csak az összejt gyűjtés történt meg. 15 esetben HDT+ aHSCT is történt, melyre 9 beteg tartós KR-be, 6 PR-be került. Utóbbiak közül egynél allogén transzplantáció is történt, sikertelenül. A késői kezelési szövödmények között jelentős arányban fordult elő cardiovascularis és pulmonalis

eltérés és gyakori volt a (sub)klinikus hypothyreosis is. 10 esetben alakult ki második daganat, 2 betegnél NHL, négyenél tüdő tumor, egy-egy betegnél pedig egyéb solid tumor. Egy betegnél a vizsgálat lezárása után igazolódott ritka, valószínűleg irradiációs szövődményként neurofibrosarcoma. A követési időszakban 18 beteg halt meg, kilenc az alapbetegség progressziója, kettő a kezelés szövődményeként kialakult szepszisben, hat második tumor, egy pedig egyéb ok miatt. A 10 éves prognosztizált teljes túlélés 83%, míg az eseménymentes 70%-nak adódott.

### **A noduláris lymphocyta predomináns HL klinikopatológiai jellemzői**

536 HL-es beteg közül 16 esetben fordult elő NLPHL, 520 betegnél cHL, közülük 30-nak volt lymphocyta gazdag szövettani altípusú a lymphomája (LRcHL). Kiemelhető, hogy az NLPHL-es betegek fiatalabb férfiak voltak, koreloszlásuk unimodális volt, több mint 90%-uk korai stádiumban, közel kétharmaduk kedvező prognózissal került felismerésre. B tünete csak egynek volt, csontvelői, testüregi vagy lépérintettség, bulky tumor nem fordult elő. Ezzel szemben a cHL-es betegek idősebbek voltak, bimodális koreloszlással, enyhe női túlsúllyal, közülük szignifikánsan többnek volt előrehaladott a betegsége. 3 NLPHL beteg nem kapott kezelést, náluk szoros követés történt. NLPHL esetén I/A stádiumban önálló RT, kedvezőtlen prognózis esetén CMT, az előrehaladott stádiumú betegnél pedig önálló KT volt az elsődleges kezelés. cHL-ben a betegek közel kétharmada CMT-t kapott, önálló RT-ben 2%-uk részesült. A terápia hatására az összes NLPHL-es beteg komplett remisszióba került, és a klasszikus csoportban is nagyon jó, 90% fölötti volt a válaszolók aránya. A relapszusok aránya hasonló volt. Az 536 beteg közül a követési idő során 58 halt meg (10.8%), mindegyik a cHL csoportból, 45 az alapbetegség, 6 második tumor és 6 egyéb ok miatt. NLPHL-nél a 10 éves várható OS 100%, az EFS 75% volt, míg a cHL esetében ez sorrendben 82%-nak és 70%-nak adódott. A LRcHL túlélési adatai inkább a klasszikus csoportban tapasztaltakhoz hasonlóak. A cHL-es betegek közül hatnál (1.15%) alakult ki NHL, a 16 NLPHL beteg közül kettőnél (12.5%). Egyiküknek az NLPHL diagnózisával egyidőben került felismerésre diffúz nagy B-sejtes lymphomája (DLBCL), a diagnosztikus céllal eltávolított nyirokcsomóból igazolódott mindkettő (kompozit lymphoma), a másikonál 20 hónappal az NLPHL kezelése (ABVD) után igazolódott T-sejt/histiocyta gazdag B-sejtes lymphoma (T/HrBCL). Az első beteg primeren, a második az NHL diagnosztizálása után második vonalban kapott R-CHOP kezelést, mindkettőnél KR alakult ki. Az 520 cHL beteg közül hatnál (1.15%) alakult ki NHL, minden esetben több mint két évvel a HL diagnózisa után.

## **Késői myocardialis károsodás vizsgálata**

A 76 HL-es beteg (33 nő és 43 férfi) átlagos életkora a betegség felismerésekor és a kezelés kezdetekor 29.9 (9-63) év volt. A vizsgálat idején átlagosan 45.8 (25-74) évesek voltak. A HL kezelése és a DISA vizsgálat között eltelt idő átlagosan 16.1 (5-33) év volt. A DISA vizsgálat eredményétől függően a betegeket két csoportra osztottuk: 42 betegnél volt az izotópos vizsgálat során perfúziós és/vagy metabolikus zavar a szívizomzatban, ők képezték a DISA pozitív csoportot, 34 betegnél nem volt kóros eltérés, ők alkották a DISA negatív csoportot. A DISA pozitívak között nagyobb arányban fordultak elő férfiak, az eltérés nem volt szignifikáns mértékű.

*A nem radioizotópos vizsgálatok eredményének összefüggése a kezelés módjával:*

Mellkasi panasza több mint a betegek felének volt, nem invazív módszerekkel végzett kivizsgálás során szignifikáns ischaemiás eltérés csak néhány beteg esetében fordult elő. Ugyanakkor diastoles diszfunkció a betegek közel 40%-ban volt az echocardiográfiás vizsgálat során, melynek kialakulása összefüggést mutatott a kezelés módjával: míg a csak irradiációban részesült betegek között 44%-ban, a mellkasi irradiációban és kemoterápiában is részesült betegek közt 43%-ban, addig a mellkasi irradiációban nem részesültek között csupán 26%-ban fordult elő. Az eltérés jelentős volt, de nem szignifikáns mértékű ( $p=0.349$ ).

*A radioizotópos vizsgálatok eredményeinek összefüggése a tünetekkel:*

A mellkasi panaszokat mutató betegek myocardialis perfúziója szignifikánsan alacsonyabb volt az inferoapicalis és anteroseptalis régiókban. A glükóz-anyagcsere a 9-es és 10-es szegmensekben volt csökkent mértékű. A perfúzió és anyagcsere relatív értékének különbsége sehol sem bizonyult jelentősnek. A terheléses EKG, illetve echocardiográfiás vizsgálatok során tapasztalt eltérések nem jártak együtt szignifikáns szívizom-perfúzió, vagy -anyagcsere változásokkal egyik régióban sem. Egyedül a relatív perfúzió és anyagcsere legnagyobb különbsége (a maximális eltérés mértéke) érte el szignifikancia-határt a kóros echocardiográfiás lelet esetén ( $p=0.049$ ).

*A radioizotópos vizsgálatok eredményeinek összefüggése a kezelés módjával:*

A relatív szegmentális perfúzió, anyagcsere mértékek, valamint a kettő különbsége egyik kezelési csoport között sem mutatott szignifikáns eltérést. A minimális perfúzió értéke viszont szignifikánsan ( $p=0.0314$ ) alacsonyabb volt a sugárkezelésben részesülteknél.

A DISA vizsgálat pozitivitása egyértelműen korrelált a mellkasi panaszok meglétével, az összefüggés szignifikáns volt. A vizsgálatok eredményeként a cardiologus hat betegnél indikált coronarográfiát, közülük egynél nem volt szignifikáns coronaria sclerosis, egynél

háromér betegség igazolódott, mely miatt CABG műtét történt, négy betegnél pedig stent implantációra került sor.

### **Fogászati és parodontológiai státusz felmérése**

A 132 vizsgált HL-es beteg közül 68-an (32 nő és 36 férfi) részesültek kezelésük során a felső nyaki nyirokcsomó régiókat is érintő irradiációban, az RT mellett 54 beteg KT-t is kapott, átlagéletkoruk 47.1 év (20-79 év) volt, a kezeléstől átlagosan 12.8 (2-37) év telt el. 64 HL-es (33 nő és 31 férfi) kezelése során vagy csak KT-t vagy pedig a KT mellett a nyaki nyirokcsomó régiókat nem érintő irradiációt kapott, ebben a csoportban az átlagéletkor 44.1 év (21-75 év) volt, a kezeléstől 11.7 (2-34) év telt el. Az 51 kontroll (25 nő, 26 férfi) átlagéletkora 45.8 év (20-68 év) volt. A lymphoma kemoterápiájában szignifikáns különbséget nem találtunk. Xerostomiát sialometriával egy betegnél sem tudtunk objektívizálni. A nyaki irradiációban részesült betegek között volt a legkisebb a nyál puffer kapacitása. A DMFT-index és a módosított Russel-index szintén a nyaki irradiációt kapott HL-esek körében volt a legkedvezőtlenebb, és a DMFT index ebben a betegcsoportban szignifikánsan rosszabb volt a kontroll csoporthoz képest. A cariogen flóra vizsgálata során a fogfelszínről nyert mintában mindhárom vizsgált kórokozó (S. mutans, Lactobacillus sps., C. albicans) hasonló arányban volt kimutatható a különböző betegcsoportokban, azonban a leginkább cariogen S. mutans szignifikáns csíraszámában ( $10^5$ ) a nyaki RT-t kapott lymphomás betegek mintáiban volt jelen a legnagyobb arányban.

## **MEGBESZÉLÉS**

### **Hodgkin lymphomás betegek kezelése során szerzett tapasztalataink**

Betegeink epidemiológiai adatait elemezve megállapítottuk, hogy a nemzetközi és más hazai adatokkal szemben enyhe női túlsúly volt, ennek oka nem ismert. Szintén eltérő, hogy a kevert sejtes szövettani altípus volt a leggyakoribb és, hogy a betegek többsége előrehaladott stádiumban került felismerésre, bár a korábbi adatokhoz képest kisebb mértékben.

A pontos stádium meghatározáshoz mellkas rtg, hasi és lágyrész UH minden betegnél történt, és általában teljes test CT vizsgálat is. A képalkotók közül a gallium scannek kiegészítő szerepe volt csak, és 18-FDG-PET vizsgálat ebben a betegcsoportban primer staging céljából még nem történt. A PET-nek a reziduális tumor viabilitásának megítélésében, és a relapszus felismerésében volt inkább jelentősége. Egy betegünkénél a IV/AX stádiumú, mediastinalis bulky tumorról járó HL sikeres kezelése után igazolódott Basedow betegség, majd myasthenia gravis, mely miatt felmerült a HL-hez társuló paraneoplasiás syndroma lehetősége, az ímsélt PET vizsgálatok sem mutattak azonban metabolikus aktivitás-fokozódást a reziduális

tumorban, a három B-sejt mediált betegség háttérében genetikai hajlamosító tényezőt valószínűsítettünk. A követési időn túl a beteg postirradiációs neurofibrosarcomában meghalt, a HL jelenlétét a sectios lelet sem igazolta. A beteg követésében a PET vizsgálatok jelentős segítséget nyújtottak a terápiás döntésekben. A vizsgált időszakban önálló sugárkezelést a betegek már ritkán kaptak, elsősorban kemoterápia és CMT került alkalmazásra, és a besugárzott terület is jelentősen csökkent, az érintett mezős irradiáció került előtérbe. Ebben az időszakban az elsődleges kemoterápia is módosult: míg 1998-ig inkább a COPP/ABV protokollt, utána főként az ABVD sémát alkalmaztuk, mely utóbbi vizsgálatunk szerint is kedvezőbb volt mind az OS, mind pedig az EFS tekintetében. Az ABVD és az érintett mezős irradiáció alkalmazásával feltehetően a kezelési szövődmények kialakulásának esélye is csökken. Tíz betegnél alakult ki második daganat, két esetben NHL, és nyolc solid tumor.

Nem megfelelő terápiás válasz esetén (PR, NR) további, relapszus esetén újabb kezelésre van szükség, a vizsgált betegek 26%-ban történt másodlagos kezelés. Reziduális tumor, vagy lokalizált relapszus esetén érintett mezős besugárzására KR alakulhat ki. Kiterjedt betegség, vagy ismételt relapszus esetén azonban salvage KT-ra van szükség, ami lehet konvencionális vagy közép dózisú KT, és/vagy pedig HDT+aHSCT. A HL relapszusának kezelésében a HDT+aHSCT előnyét a konvencionális dózisú KT-val szemben több tanulmány is bizonyította. Az allogén transzplantáció ugyanakkor inkább elvi lehetőséget jelent HL esetében, mivel a peritranszplantációs mortalitás igen nagy, így rutinszerűen nem ajánlott, bár RIC alkalmazása mellett a TRM jelentősen mérséklődött. Betegeink között 18 esetben indikáltunk HDT+aHSCT-t, mely 15 betegnél történt meg. Kilenc beteg azóta is KR-ben van, a vizsgálati időszakban három, az után szintén három meghalt. A HDT+aHSCT eredményei az irodalmi adatok tükrében is jók. A nemzetközi adatok szerint a HL-es betegek 10 éves teljes túlélése 80-85%, míg az eseménymentes túlélés 60-70%, a mi betegeink adatai is ehhez hasonlóak. A túlélési eredmények javítása két törekvéstől várható. Egyrészt a korai stádiumú, kedvező prognózisú betegeknél a késői szövődményekből eredő morbiditás, mortalitás csökkentése a cél, amihez a kezelési toxicitás mérséklésére vezethet. Másrészt pedig az előrehaladott, kedvezőtlen prognózisú betegeknél az intenzívebb terápiás protokollok kialakításával, alapbetegség hatékonyabb kezelése a cél. A diagnosztikai és terápiás lehetőségek bővülésétől a kezelési válasz hatékony felmérése, a gyors terápiamódosítás, válasz adaptált kezelés térhódítása várható, mely jobb túlélést, kevesebb kezelési szövődményt eredményezhet.

## **A noduláris lymphocita predomináns HL klinikopatológiai jellemzői**

Az irodalmi adatok szerint Nyugat-Európában és az USA-ban az összes HL között 5-7%-ban fordul elő NLPHL a REAL/WHO klasszifikáció szerint diagnosztizált betegcsoportokon végzett felmérések szerint, amitől a vizsgálatunk során talált 3%-os előfordulás kissé elmarad. Az NLPHL szövettani és klinikai megjelenésében is különbözik a cHL-től. Hiányzik a cHL-re tipikus CD15, CD30 expresszió. Az NLPHL esetében nem igazolható EBV fertőzés, LMP1, EBNA negatív, míg a cHL esetek 20-80%-a EBV pozitív. A cHL sejtes háttere sokkal heterogénabb, a CD3 pozitív T-sejtek mellett számos plazmasejt, eosinophil és histiocyta is előfordul. Mind a HRS és az L&H sejtek centrum germinatívum eredetűek, de a HRS sejtek nem, vagy csak nagyon gyengén jelenítik meg a B-sejt receptort (BCR) és az immunglobulin specifikus transzkripciós faktorokat, mint pl. a PU.1, BOB-1 és OCT-2. A patológiai eltérések mellett az NLPHL klinikuma is sajátos. Jellemzően a fiatal és középkorú férfiak betegsége. Nagy tanulmányok adatai alapján (ETFL, GSHG) a betegek átlag életkora 30-40 év között van, a koreloszlás unimodális és a betegek kétharmada férfi, hasonlóan tapasztalatainkhoz. A betegség általában korai stádiumban kerül felismerésre, és főként a perifériás nyirokcsomó régiók érintettek. Elemzett betegeinknél csupán egy került előrehaladott stádiumban felismerésre. Bár az LRcHL nagy morfológiai hasonlóságot mutat az NLPHL-el, a klinikai megjelenése inkább a klasszikus formához közelít. Az LRcHL betegek több mint egyharmada előrehaladott stádiumban volt, bár a prognózisa mindegyiknek kedvező volt. Ehhez hasonlóan a cHL betegek 40%-nál észleltünk előrehaladott betegséget, bár ezek közel egyharmada kedvezőtlen prognózissal bírt, ami megfelel a nemzetközi adatoknak. Az NLPHL 10 éves túlélése a nemzetközi adatok szerint is meghaladja a 90%-ot, vizsgálatunk során ezt 100%-nak tapasztaltuk. A kedvező kórlefolyás miatt kifejezetten fontos a kezelési toxicitás figyelembe vétele a terápiás döntés meghozatalakor, szoros követés mellett válogatott esetekben a „figyelve várakozás” is megengedett. Korai stádiumú, kedvező prognózisú esetekben az önálló radioterápia alkalmazása evidencia, és azt is tudjuk, hogy az érintett mezős sugárkezelés hatékonysága eléri a kiterjesztett mezős kezelését. Előrehaladott stádiumban a KT alkalmazása ajánlott. A késői kezelési toxicitás csökkentésére az L&H sejtek CD20 pozitivitásának ismeretében az NLPHL esetében a rituximab alkalmazása logikus terápiás döntés lehet. A nem mutagén rituximab használata segíthet a korai és a késői kezelési toxicitás mérséklésében. Mindemellett Younes és mtsai (MD. Anderson Cancer Centre) azt tapasztalták, hogy a rituximab a daganatos sejt mikrokörnyezetét is befolyásolja (poliklonális B sejt depléción), ami a CD20 negatív cHL esetekben is kedvező lehet. Mások

mellett a Johns Hopkins Egyetemen folyó vizsgálatok is valószínűsítik a CD20 pozitív daganatos HRS őssejt lehetőségét, mely szintén terápiás targetje lehet az anti-CD20 antitestnek. Jól ismert, hogy az NHL előfordulása NLPHL-ben gyakoribb (3-7%), mint cHL-ben, leginkább DLBCL, vagy ennek variáns formája a T/HrBCL alakul ki. A HL és az NHL szimultán megjelenésére két hipotézis létezett: az első szerint a két lymphoma közös sejtől ered, a másik azt sugallja, hogy létezik NHL-HL és HL-NHL transzformáció. Egy sejt analízisek az első teóriát igazolták. Egér modell vizsgálatok azt mutatták, hogy a különböző transzkripciós faktorok elvesztése (Pax5, E2A, EBF) különböző B-sejt differenciálódáshoz vezet, ami demonstrálja a B-sejt plaszticitás, és ami magyarázhatja a különböző típusú B-sejtes lymphomák előfordulását egy betegben. A 16 NLPHL beteg közül kettőnél alakult ki NHL, egyiknél kompozit DLBCL, másiknál szekvenciális T/HrBCL 20 hónappal a CMT kezelés után. Mindkét beteg jól reagált a kezelésre és komplett remisszióban van. A nemzetközi és saját tapasztalatunk alapján is az NLPHL ritka betegség, melynek kitűnő kórlefolyása van, így pontos diagnózisa kiemelkedő fontosságú. A differenciál diagnózishoz az immunhisztokémia használata elengedhetetlen és a speciális hematopatológiai ismeret is szükséges.

#### **Késői myocardiális károsodás vizsgálata**

A HL kezelésének késői szövődményei közül a második malignitások mellett a cardiovascularis komplikációk a legsúlyosabbak és leggyakoribbak. Saját vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy bár a betegek több mint felében igazolható valamilyen mértékű cardialis károsodás, az eltérések azonban csak ritkán voltak szignifikáns mértékűek. A HL-es betegek cardialis károsodása sokféle lehet, ennek hátterében a irradiáció és a kemoterápia egyaránt szerepet játszik. Az irradiáció myocardiumot károsító hatása jól ismert emlőcarcinomás és HL-es betegek esetében egyaránt. Az irradiációval összefüggő cardialis károsodás előfordulását 6-30%-ra becslik, míg a koszorúsér betegség prevalenciája a különböző vizsgálatokban 5.5-12% között van HL betegekben. Az RT atherogen hatását támasztja alá az is, miszerint a sugárkezelték között szignifikánsan alacsonyabb mértékűnek találtuk a minimális perfúzió értéket az irradiációban nem részesültekkel szemben. Az irradiáció okozta koszorúsér betegség előfordulását és súlyosságát fokozzák a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok. A vizsgált betegek között nyugalmi perfúziózavar leginkább az inferior falon és a basalis szegmensekben fordult elő, mely érintett lehet mind a mantle, mind pedig a fordított Y mezőkben is. Glanzman és mtsai is azt tapasztalták, hogy amennyiben a hagyományos rizikófaktorok nincsenek jelen, úgy az irradiáció alkalmazása nem jelent fokozott CV rizikót. Ezek alapján ebben a betegcsoportban a hagyományos rizikófaktorok

hatékony kezelése különösen nagy hangsúlyt kell, hogy kapjon. Hosszú távú követéses vizsgálatok adatai szerint a fokozott CV rizikó még 25 év után is kimutatható, és azoknál a betegeknél észlelhető magasabb kockázat, akik a lymphoma kezelésének idején 25 évnél fiatalabbak voltak. Az irradiációs szív károsodást a hagyományos rizikófaktorok mellett az anthracyclin tartalmú kemoterápiás kezelés is súlyosbíthatja. Toxikus károsodásra felnőttek esetében  $480 \text{ mg/m}^2$  kumulatív dózis felett számíthatunk és  $800 \text{ mg/m}^2$  fölött pedig biztosan bekövetkezik, a toxikus hatást a myoepithelium direkt károsodása okozza. Vizsgálatunk során egyértelmű anthracyclin toxicitásból eredő cardiomyopathiát, szívelégtelenséget nem találtunk, ennek oka döntően az lehet, hogy  $400 \text{ mg/m}^2$  feletti kumulatív dózisú doxorubicin kezelést csak ritkán kaptak a betegek és inkább csak az „ABVD-érában”, 1998-tól, melynek szövődményei feltehetően később jelentkeznek. A vizsgált betegek között az echocardiográfiával észlelt diastoles diszfunkció előfordulása jelentős volt, több mint a betegek egyharmadát érintette, ugyanakkor a mellkasi irradiációban részesültek között több mint 40%-ban, míg a mellkasi irradiációt nem kaptak között csak 26%-ban tapasztaltunk ilyen eltérést, mely különbség bár nem szignifikáns mértékű, de egyértelműen a mediastinalis sugárkezeléssel magyarázható. Ismert, hogy a HL kezelése sokféle CV szövődményhez vezethet. A nemzetközi felmérések és jelen vizsgálatunk is azt mutatja, hogy ezek az eltérések változó súlyosságúak, azonban soha sem elhanyagolhatók, hiszen rövid idő alatt is gyorsan progrediálhatnak. A DISA vizsgálat abban volt segítségére, hogy lehetőséget adott a metabolikus, valamint a perfúziós zavarból adódó mellkasi fájdalom elkülönítésére. Bár a macroangiopathiás és így intervencióra is alkalmas betegek nagy része DISA vizsgálattal is kiszűrhető, tény, hogy a módszer ezirányú érzékenységét a fizikai/kémiai terhelés alkalmazása növelné. Újonnan felismert lymphomások kezelése során törekedni kell a rizikó adaptált kezelésre, a terápiás toxicitás csökkentésére, melyben segíthet az interim FDG PET/CT vizsgálat, valamint főként idősebb korban és előrehaladott stádiumú betegségben a kezelés megkezdése előtt és szükség szerint közben is végzett echocardiográfiás vizsgálat, és esetleg eleve a kevésbé cardiotoxicus EBVD (epirubicin) protokoll alkalmazása. Emellett fontos a betegoktatás, a hatékony vérnyomás, vércukor és koleszterin-szint kontroll, a társbetegségek kezelése.

### **Fogászati és parodontológiai státusz felmérése**

Munkánk során az ebben a betegcsoportban viszonylag kevésbé vizsgált nyálmirigyek sugárkárosodásának késői szövődményeit elemeztük. A régebben gyakorta alkalmazott total nodal és a mantle-field RT érintette a nyaki nyirokcsomó régiókat és ezzel együtt a submandibularis és sublingualis nyálmirigyeket, valamint a parotis egy részét is, és a felső



nyaki nyirokcsomó régiók érintett mezős besugárzása során ezek károsodásával továbbra is számolni lehet. A caries képződés multikauzális folyamat, kialakulásában szerepet játszanak a táplálkozási szokások, a plakk mikroorganizmusai, a fogfelszín és egyéb etiológiai tényezők, melyek bizonyos idő elteltével fogszuvasodás kialakulásához vezetnek. A caries rizikófaktorai közé tartozik a cariogen kórokozók felszaporodása és a nyáltermelés kedvezőtlen mennyiségi és minőségi változása. A xerostomia kialakulása a hypothyreosis mellett a felső nyaki sugárkezelés egyik leggyakoribb szövődménye. Fej-nyaki tumoros betegek vizsgálata során azt tapasztalták, hogy a nyáltermelés károsodása összefüggést mutat az alkalmazott kumulatív sugárdózissal. Míg 50-52 Gy összdózis alatt a nyáltermelés csökkenése reverzibilis lehet, 2 hónappal a kezelés után már javul és 18-24 hónap alatt teljesen helyre áll, addig 58-64 Gy összdózis fölött a károsodás mindenképpen irreverzibilis. HL kezelése során az RT kumulatív dózisa csak nagyon ritkán érte el a kritikus 50 Gy határt, így a nyálmirigyek tartós károsodása ritka, melyet munkánk során is tapasztaltunk. A cariogen szájlóra a *S. mutans*, *Lactobacillus* sps. és *C. albicans* felszaporodása miatt következik be. Keene és mtsai fej-nyak tumoros és HL-es betegek sugárkezelése során is megfigyelték, hogy már a kezelés kezdetén bekövetkezik a mikroorganizmusok kedvezőtlen felszaporodása és ezzel együtt a betegek követése során a fogászati státusz romlása is megfigyelhető. Munkánk során azt tapasztaltuk, hogy bár a cariogen szájlóra és a parodontológiai index sem mutat szignifikáns eltérést az egyes vizsgálati csoportokban, az általános fogászati státusz mégis a nyaki irradiációban részesült betegek körében a legrosszabb és az eltérés szignifikáns mértékű a kontroll csoporthoz képest. Ez arra enged következtetni, hogy bár a nyáltermelés kedvezőtlen változása és a cariogen flóra felszaporodása is reverzibilis folyamat, a kezelés során kialakult károsodások összessége hosszú távon mégis szignifikáns mértékben rontja a HL-es betegek fogászati állapotát, melyben jelentős szerepe lehet az irradiációnak. Az irradiáció a fokozott caries rizikó mellett a fogmeder destrukciójához, osteoradionecrosishoz is vezethet, mely főként a rosszabb vérellátású mandibulában alakulhat ki. Ez a komplikáció megelőzhető a menthetetlen fogak kezelés előtti eltávolításával, mely a fogászati szűrővizsgálat fontosságát támasztja alá. A fej-nyaki régió sugárkezelése egyértelműen kedvezőtlen hatása a nyáltermelésre és a szájlórára, mely fokozott caries képződési rizikót jelent. Így tehát fontos a fokozott szájhigiénia, a rendszeres fogászati ellenőrzés fontosságának hangsúlyozása, mely az irradiációs mezőben kialakuló szekunder tumorok (szájüregi, fej-nyaki) korai felismerésében is segítségünkre lehet.

## ÖSSZEFOGLALÁS – ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján diagnosztizált és kezelt 163 HL-es betegek klinikai sajátosságainak vizsgálata során megállapítottam, hogy régióinkban a betegek között a nemzetközi tapasztalattól eltérően enyhe női dominancia van, többségük még előrehaladott stádiumban került felismerésre, és, hogy az összes beteg között továbbra is az MC szövettani altípus a leggyakoribb. Megfigyeltem, hogy az ABVD kemoterápia használata javította a teljes és eseménymentes túlélést, a túlélési adatok pedig nem mutatnak eltérést a nemzetközi eredményektől.
2. Myasthenia gravis, Basedow-kór és Hodgkin lymphoma ritka társulását vizsgálva megállapítottam, hogy betegünknel genetikai hajlamosító tényező felvethető.
3. Elsőként végeztem összehasonlító felmérést Magyarországon a cHL és az NLPHL klinikai jellemzőirő két centrum 563 HL betegét áttekintve. Megfigyeltem, hogy az NLPHL gyakorisága hazánkban kissé elmarad a nemzetközi adatoktól, ugyanakkor ezeknek a betegeknek a teljes és eseménymentes túlélése vizsgálatom alapján megfelel a nemzetközi eredményeknek. A betegség ritkasága és kedvező klinikuma miatt a pontos szövettani diagnózis kiemelt fontosságú.
4. DISA technikával elsőként vizsgáltam HL-es betegek myocardialis károsodását. Megállapítottam, hogy a mellkasi irradiáció szignifikánsan csökkentette a minimális perfúziós értéket, illetve, hogy a mellkasi panaszokkal bíró betegeknél az inferoapicalis és anteroseptalis régiókban a myocardialis perfúzió szignifikánsan alacsonyabb volt, mely a kezelés késői cardialis mellékhatásait igazolja.
5. Elsőként vizsgáltam a tartós remisszóban lévő HL-es betegek fogászati státusát, mely során megállapítottam, hogy a nyaki nyirokcsomókat érintő sugárkezelésben részesült HL-es betegek általános fogászati státusa szignifikánsan rosszabb a kontroll csoporténál, ami a nyáltermelés mennyiségi és minőségi változásával magyarázható.

## PUBLIKÁCIÓ

### A PhD értekezést megalapozó közlemények időrendi jegyzéke:

1. **Simon Zs**, Keresztes K, Miltényi Zs, Ress Zs, Váróczy L, Vadász Gy, Gergely L, Illés Á: Hodgkin lymphomás betegeink kezelése során szerzett tapasztalataink az utóbbi évtizedben. *Orv Hetil* 2007;148(15): 675-682.
2. **Simon Zs**, Ress Zs, Gáll K, Ivancsó B, Szabó J, Tar I, Illés Á: Nyaki irradiáció hatása a parodontológiai statusra és a cariogen flórára Hodgkin-lymphomás betegeknél. *Hemat Transzf* 2007; 40(4): 353-358.
3. **Simon Zs**, Tarr T, Tóth L, Szűcs G, Illés A: Cutaneous vasculitis as an initiating paraneoplastic symptom in Hodgkin lymphoma. *Rheumatol Int* 2008; 28: 719-723  
**IF:1.327**
4. **Simon Zs**, Molnár Zs, Tóth E, Keresztes K, Várady E, Schneider T, Deák B, Rosta A, Illés Á: A nodularis lymphocytá predománns Hodgkin lymphoma klinikai jellemzői két hazai centrum adatai alapján. *Hemat Transzf* 2008; 41(2): 83-94.
- 5/a **Simon Zs**, Garai I, Végh J, Miltényi Zs, Varga J, Szabados L, Galuska L, Illés Á: Késői myocardialis károsodás vizsgálata Hodgkin lymphomás betegeknél echocardiográfiával és dual izotóp F-18 FDG és Tc-99m MIBI SPECT-el. *Cardiol Hungar* 2008; 38: 328-335.
- 5/b **Simon Zs**, Garai I, Végh J, Miltényi Zs, Varga J, Szabados L, Galuska L, Illés Á: Myocardial lesions in long term survivors of Hodgkin disease; an echocardiographic and dual isotope F-18 FDG/Tc-99m MIBI SPECT study. *Cardiol Hungar* 2008; 38: 336-343.
6. Illés Á, **Simon Zs**, Miltényi Zs, Rosta A, Tóth E, Molnár Zs: Nodular lymphocyte predominant Hodgkin-lymphoma (NLPHL)- clinicopathological features based on the data of two Hungarian lymphoma-centers in the last decade. *Pathol Oncol Res* 2008; 14: 411-421. **IF 1.272**
7. **Simon Z**, Ress Z, Toldi J, Trauninger A, Miltenyi Z, Illes A: Rare association of Hodgkin lymphoma, Graves' disease and myasthenia gravis complicated by post-irradiation neurofibrosarcoma. Coincidence or genetic susceptibility? *Int J Hematol* 2009; 89: 523-528 **IF: 1.295**

### Egyéb közlemények listája

8. **Simon Zs**, Vadász Gy, Csípő I, Aleksza M, Sipka S, Illés Á: Plazmasejt dyscrasiák laboratóriumi diagnosztikai lehetőségei. *Klin Kisérl Lab Med* 2003; 30: 55-59
9. Vadász Gy, **Simon Zs**, Miltényi Zs, Csípő I, Pálóczi K, Illés Á: IgD myeloma. *Magy Belorv Arch* 2003; 56: 40-42.

10. **Simon Zs**, Vadász Gy, Csipő I, Illés Á: Myeloma multiplex biklonalis megjelenési formája. *Magy Belorv Arch* 2004; 57: 93-95.
11. **Simon Zs**, Csipő I, Sipka S, Illés Á: Laboratoriumunk monoklonális gammopathiás anyagának elemzése különös tekintettel a MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) esetekre. *Hemat Transzf* 2005; 38: 5-14.
12. 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.
13. 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* 2005; 58: 25-31.
14. Miltényi Zs, Székely Gy, **Simon Zs**, Keresztes K, Illés Á: Arteria carotis eltérések kezelt Hodgkin lymphomás betegek között. *Magy Onkol* 2005; 49: 343-347.
15. Dankó A, Váróczy L, **Simon Zs**, Gergely L, Illés Á: Idős malignus lymphomás betegek kezelésével szerzett tapasztalataink. *Hemat Transzf* 2005; 38: 239-246.
16. **Simon Zs**, Csipo I, Gergely L, Sipka S, Illes A: Investigation of monoclonal gammopathy from the data in a single center, especially for MGUS. *Clin Lab Haematol* 2006; 28: 164-169. **IF: 0.921**
17. Keresztes K, **Simon Zs**, Szöllősi Z, Nemes Z, Tárkányi I, Illés Á: Eosinophil és hizósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata Hodgkin-lymphomás betegek szövettani mintáiban. *Hemat Transzf* 2006; 39: 55-61.
18. **Simon Zs**, Tarr T, Gergely L, Kiss E, Illés Á: Szisztémás lupus erythematosus és társuló diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma eredményes Rituximab-CHOP kezelése. *Magy Rheumatol* 2007; 48: 106-110.
19. Miltényi Zs, **Simon Zs**, Illés Á: Fatigue in Hodgkin's lymphoma patients. *Hemat Transzf*, 2007; 40: 241-247.
20. **Simon Z**, Kiss E, Gergely L, Ress Z, Tarr T, Illes A: Successful Rituximab-CHOP treatment of systemic lupus erythematosus associated with diffuse large B-cell lymphoma. *Rheumatol Intern* 2007; 28(2): 179-183. **IF: 1.27**
21. Varoczy L, Illes A, Gergely L, L, **Simon Z**, Bassam A, Krenacs L: Uncommon lymphadenopathies of immunopathogenesis can be misinterpreted as malignant diseases. *Rheumatol Int* 2007; 27(8): 753-757. **IF: 1.27**

22. Varoczy L, Danko A, **Simon Z**, Gergely L, Illes A: Malignant lymphomas in the elderly: A single institute experience highlights future directions. Arch Gerontol Geriatr 2007; 45(1): 43-53. **IF: 1.136**
23. Keresztes K, Szöllősi Z, **Simon Z**, Tárkányi I, Nemes Z, Illes A: Retrospective analysis of the prognostic role of tissue eosinophil and mast cells in patients with Hodgkin's lymphoma. Pathol Oncol Res 2007; 13(3): 237-242. **IF: 1.272**
24. Váróczy L, Gergely L, **Simon Zs**, Rész Zs, Miltényi Zs, Illés Á: Primary extranodal lymphomas in our practice. Hemat Transzfuziol, 2007, 40: 231-235.
25. Székely Gy, Miltényi Zs, **Simon Zs**, Gyarmati J, Gergely L, Mezey G, Bognár L, Illés Á: Collected experiences with epidural malignant lymphomas of the spinal canal and their treatment. Spinal Cord 2008; 46(4): 278-281. **IF 2.071**
26. Müller J, Molnár Zs, Illés Á, Csóka M, Jakab Zs, Deák B, Schneider T, Várady E, Rosta A, **Simon Zs**, Keresztes K, Gergely L, Kovács G: Hodgkin kór adolescens korban. Hol érdemes kezelni: felnőtt vagy gyermek intézményben?? Orv Hetil 2008; 149 (47): 2221-2227.
27. Molnar Zs, Miltényi Zs, Keresztes K, Borbenyi Z, Marton I, Deak B, Galuska L, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, **Simon Zs**, Illes A: The long-term follow-up also verifies the great posttreatment predictive value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma patients. Rev Med Farm 2009; 55: 42-45.
28. Molnar Zs, **Simon Zs**, Borbenyi Z, Deak B., Galuska L, Keresztes K, Miltényi Zs, Marton I, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, Illes A: Az FDG-PET prognosztikai értéke Hodgkin-lymphomás betegek követésében – hosszú távú eredményeink. Orv Hetil 2009; 150: 2133-2138.
29. Sipka S, Fekete A, Sipka S jr, Kun Cs, **Simon Zs**, Keresztes T, Szentmiklósi J, Illés Á: Effect of L-glutamine on the chemiluminescence of human peripheral neutrophils stimulated by calcium ionophore. Its relevance in vivo. Inflamm Res közlésre elfogadva **IF: 1.485**
30. Molnar Zs, **Simon Zs**, Borbenyi Z, Deak B, Galuska L, Keresztes K, Miltényi Zs, Marton I, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, Illes A: Prognostic value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma for posttreatment evaluation. Long-term follow-up results. Neoplasma közlésre elfogadva **IF: 1.179**
31. Miltényi Zs, **Simon Zs**, Payer E, Váróczy L, Gergely L, Illés Á: Refrakter és relabált Hodgkin-lymphomás betegeink kezelésével szerzett tapasztalataink. Orv Hetil 2010; 151 (5): 172–178.

32. Miltényi Zs, **Simon Zs**, Illés Á: Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients Tumori közlésre elfogadva **IF: 0.79**

**Szcientometria:**

1. In extenso megjelent vagy elfogadott közlemények száma (ebből elsőszerzős): 32 (13)
2. Angol nyelvű: 16 (5)
3. Magyar nyelvű: 16 (8)
4. Összesített impakt faktor: 12.666