

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

MEGFIGYELÉSEINK NON-HODGKIN LYMPHOMÁKBAN  
KLINIKAI ÉS EXPERIMENTÁLIS VIZSGÁLATOK ALAPJÁN

**DR. VÁRÓCZY LÁSZLÓ**



Témavezető: Dr. Illés Árpád egyetemi docens

Programvezető: Dr. Nemes Zoltán egyetemi tanár

DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika

2005

## BEVEZETÉS

A non-Hodgkin lymphomák (NHL), mint az immunrendszer tumorai, malignus lymphoproliferatív kórképek. A centrális és / vagy perifériás nyirokszervekben diffúzan vagy nodularisan felszaporodó, különböző érettségi stádiumú kóros lymphocyták találhatóak, melyek invazív növekedése megváltoztatja a nyirokszerv normális szerkezetét, illetve ezen kóros sejtszaporulat extranodularisan is megjelenhet. A malignus lymphomák klinikopatológiailag tapasztalható heterogenitása már évtizedekkel ezelőtt rendszerezésüket és osztályozásukat indokolta. Az immunhisztokémiai és a molekuláris biológiai módszerek fejlődése 1999-ben a legújabban használt WHO-klasszifikáció megalkotásához vezetett, mely bonyolultsága ellenére is egyértelmű hisztológiai diagnózist és ehhez rendelhető terápiás és prognosztikai relevanciát nyújt a klinikus számára.

A diagnosztizált non-Hodgkin lymphomás esetek száma világszerte nő, jelenleg az összes rosszindulatú daganat mintegy 4 %-át reprezentálják.. Magyarországon az incidencia mintegy 15-20/100000 lakos évente. NHL kifejlődésére hajlamosító tényezők lehetnek: infektív ágensek, immunhiányos és immunszupprimált állapotok és autoimmun betegségek. A lymphomagenézisben biztosan szerepet játszó, legjobban tanulmányozott kórokozók az Epstein-Barr vírus, a human T-sejtes lymphotrop vírus és gyomor MALT-lymphoma esetén a Helicobacter pylori. Az 1990-es években merült fel először, hogy a krónikus hepatitisvírus-fertőzöttség is rizikófaktor lehet az NHL-ek kialakulására nézve. A hepatitis C (HCV) és hepatitis G vírusokról (HGV) kimutatták, hogy lymphotrópok, azaz replikálódásuk lymphocytákban is végbemegy. Genomjuk és azok fehérjeprojektumai a lymphoid sejtekben kimutathatók. A legtöbb bizonyíték a HCV esetén gyűlt össze, mely in vitro és in vivo is képes megfertőzni valamennyi perifériás és csontvelői mononuclearis sejtet, illetve az NHL-ek bizonyos ritka típusaiban (pl. primer hepatosplenicus lymphoma)

a fertőzöttség 70 %-ban kimutatható. Hepatitisvírus-fertőzés esetén a krónikus antigénstimulus előbb poliklonális, majd oligo- és monoklonális lymphocytaszaporulatot eredményezhet, megteremtve a malignizálódás lehetőségét. A veleszületett és szerzett immunhiányos állapotokban elsősorban a T-sejtes immunreguláció zavarai lépnek fel, és ez kontrollálatlan B-sejt proliferációhoz vezet. A citokintermelés defektusa és bizonyos genetikai eltérések miatt a lymphocytáérés során az immunglobulin-génátrendeződés monoklonális irányba terelődhet. Ezzel magyarázható, hogy mind a primer, mind a szekunder immunhiányos betegségekben gyakori a társuló malignus lymphoma. Autoimmun kórképek esetén is számos tényező hajlamosít NHL kifejlődésére: krónikus gyulladás, immun-hiperreaktivitás és immunszuppresszív terápia. Ezen kórképek többsége mérsékelt malignitású, extranodális lokalizációjú, leginkább MALT-lymphoma. Klasszikus példa a Sjögren-szindróma, mely esetén szövettani vizsgálattal a nyálmirigyekben az acinusok atrophijája mellett erőteljes lymphoidsejtes infiltráció figyelhető meg, és a malignus lymphoma kialakulásának rizikója 6-7-szeres az átlagpopulációhoz viszonyítva. Viszonylag gyakran alakul ki NHL Hashimoto-thyreoiditis, coeliakia és az igen ritka autoimmun lymphoproliferatív szindróma miatt gondozott betegeknél.

A non-Hodgkin lymphomák leggyakoribb tünete a fájdalommentes nyirokcsomó-megnagyobbodás. A diagnózis megállapításában elsődleges szerepe a kórszövettani vizsgálatnak van, melynek során ma már elengedhetetlen az immunhisztokémiai és szükség esetén molekuláris biológiai módszerek alkalmazása. Ugyanakkor számos egyéb kórkép is járhat lymphadenomegáliával, ezek NHL-től való elkülönítése olykor nem könnyű, és szoros együttműködést kíván a klinikus és a patológus részéről. A betegség kezelésében a „hagyományos” valamint nagy dózisú polikemoterápia és radioterápia mellett egyre nagyobb szerep jut a monoklonális antitesteknek, a radioimmunoterápiának és az újabban az aktív immunterápiás módszereknek. Ezeknek köszönhetően drámai

javulás következett be a túlélési statisztikák tekintetében az utóbbi néhány évben. A gyógyulás szempontjából azonban igen fontos, hogy maga a beteg szervezete hogyan védekezik a malignus sejtek ellen. Az antitumor immunitásban valamennyi ismert effektor mechanizmus szerepet játszik: a B-sejtvonal és az általuk termelt antitestek, CD4+ és CD8+ T-sejtek és az innate immunrendszer elemei (macrophagok, NK-sejtek, granulocyták, komplementek).

## CÉLKITŰZÉSEK

A III. sz. Belgyógyászati Klinika immunhematológiai munkacsoportjában a non-Hodgkin lymphomák klinikai és experimentális vizsgálatai során a következő célkitűzéseim voltak:

1. Megvizsgálni gondozott NHL-es betegeink körében a társuló szisztémás és szervspecifikus autoimmun kórképek gyakoriságát. Összefüggéseket keresni a lymphomák és az autoimmun kórképek patogenezisében meglévő hasonlóságokra.
2. Felnőttkori variabilis immunhiányban (CVID) szenvedő beteg esete kapcsán ismertetni az immundeficiencia talaján kifejlődő lymphomát. Krónikus lymphoid leukaemia miatt gondozott betegünk esetének példáján értekezni a lymphomák okozta immunhiányos állapothoz társuló szekunder tumorokról.
3. Jellemezni egy igen ritkán előforduló, extranodalis B-sejtes marginális zóna típusú kórképet, a BALT-lymphomát. Feldolgozni a klinikán előforduló eseteket, bemutatni a patogenezisben szerepet játszó immunológiai eltéréseket
4. Saját klinikai tapasztalatok alapján bemutatni három differenciáldiagnosztikai nehézséget okozó, lymphadenomegáliával járó ritka kórképet: a Castleman-betegséget, a Rosai-Dorfman kórt és a Kikuchi-betegséget.
5. Vizsgálni a betegeink körében előforduló hepatitisvírus-fertőzések (HCV, HGV, HBV) gyakoriságát, összehasonlítva az átlag populációval és más centrumok adataival. Felmérni e vírusok lehetséges szerepét a non-Hodgkin lymphomák patogenezisében.
6. A tumorelles védekezés egyik fő eleme a T-sejtes immunitás. Céлом volt megvizsgálni, hogy a CD3+HLADR+ és CD3+CD69+ aktivált T-sejtek aránya hogyan változik a kezelése során a betegek vérmintáiban, és ezen sejtek adnak-e információt a betegek prognózisáról.

# BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

## 1. Betegek

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán rendszeresen gondozás alatt állt és álló betegek adatait elemeztem. Az adatgyűjtéshez igénybe vettem az írásos és számítógépes dokumentációkat: ambulánslapokat, kórlapokat, zárójelentéseket és a Medsolution egészségügyi informatikai programrendszert. 2004 végéig összesen 612 NHL-es beteg adatai álltak rendelkezésre.

A non-Hodgkin lymphoma diagnózisát mindig a megfelelő mintán végzett hisztopatológiai vizsgálat biztosította, mely az esetek döntő többségében a DEOEC Patológiai Intézetben történt. A szövettani altípusok meghatározása korábban a Kiel-i, újabban a REAL / WHO klasszifikáció szerint történt. A stádium megállapításakor az Ann Arbor-i kritériumrendszert vettük alapul. A kezelés során az aktuális szakmai irányelveket követtük. Az egyes vizsgálatok során pontosan megadtuk a betegszámot és a betegek legfontosabb jellemzőit (átlagéletkor, nemi megoszlás, szövettani típusok)

## 2. Módszerek

### a, Hepatitisvírus-fertőzöttség meghatározása

A betegektől levett vérmintákból nested polimeráz láncreakció (PCR) módszerével határoztuk meg a HCV és HGV fertőzöttséget, a mérések az Országos Epidemiológiai Központ Virologiai Osztályán (HGV) illetve az OGYK Vírus Nukleinsav Laboratóriumában történtek (HCV). Szerológiai módszerrel (ELISA) határoztuk meg a

HbsAg (hepatitis B surface antigene) hordozók arányát. Eredményeinket a magyarországi egészséges véradásra jelentkezők infekciós arányához viszonyítottam.

### **b, Aktivált T-sejtek vizsgálata teljes vérből**

A vérmintákat közvetlenül a kezelés megkezdése előtt, annak félidejében – a 3. ciklus kemoterápia után -, illetve az utolsó kezelés után két hónappal vettük le. A heparinnal alvadásgátolt teljes vérmintákból 100  $\mu$ l-t 30 percig, sötétben és szobahőmérsékleten inkubáltunk fluoreszcens festékekkel konjugáltatott CD3, CD69 illetve HLA-DR molekula ellen termelt ellenanyagokkal (Sigma, St. Louis, MO, USA). A vörösvérsejtek lizálása után a fehérvérsejteket 1 %-os paraformaldehiddel fixáltuk. A kiértékelés EPICS XL-4 (Coulter, Hialeah, FL, USA), valamint Becton Dickinson FACS Calibur (Mountain View, CA, USA) áramlási citométeren történt, ahol a lymphocytákat nagyság és granuláltság alapján választottuk el a monocytáktól és a granulocytáktól. 5000 lymphocytá megszámolása után adtuk meg a pozitív jelet adó sejtek százalékos arányát.

### **c, Statisztika**

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

## EREDMÉNYEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

### **1. Poliszisztémás és szervspecifikus autoimmun kórképek társulása NHL-es betegeinknél**

421 gondozott beteg adatait dolgoztam fel, közülük 230 volt férfi, 191 nő, átlagéletkor a diagnózis felállításakor 54,1 év. Az NHL diagnosztizálása az 1980-2002 közötti időszakban történt, az átlagos követési idő 6,7 év volt. 32 esetben (7,6 %) találtunk társuló autoimmun betegséget, nemek szerinti megoszlás alapján 26 nőnél (81 %) és 6 férfinnél (19 %), az átlagéletkoruk 48,3 év (20-77) volt. A leggyakoribb társuló autoimmun kórkép 11 esettel a Sjögren-szindróma volt, ezt követték az immunpatogenezisű bőrgyógyászati kórképek (5 eset), az autoimmun thyreoiditisek (4 eset), polymyositis, rheumatoid arthritis és szisztémás sclerosis (2-2 eset), vasculitis, nem-differenciált collagenosis, myasthenia gravis, autoimmun hepatitis, Addison-kór, és autoimmun hemolyticus anaemia (1-1 eset). 10 betegnél (31 %) a lymphoma, míg 22 betegnél (69 %) az autoimmun betegség jelentkezett időben először, a második kórképet átlagosan 4,5 illetve 11,2 évvel diagnosztizáltuk később.

Az autoimmun kórképek prevalenciája a teljes lakosság körében mintegy 4-5 %-ra tehető, ehhez képest a malignus lymphoma miatt gondozott betegeink között 7,6 %-os gyakoriságot találtam 6,7 év átlagos követési idő alatt. Érdekes, hogy az esetek több mint 70 %-ában az immunbetegség tünetei jelentkeztek előbb, mely megerősíti azt a feltételezést, hogy az immunrendszer regulációs zavarai a későbbiekben malignus lymphoma kifejlődését eredményezhetik. A miénkhez hasonló nagy beteganyagot felölelő tanulmányban Jonsson és mtsai 380 lymphoproliferatív kórkép miatt gondozott beteg körében mérték fel a társuló autoimmun kórképek prevalenciáját: összességében 12,8 %-



os, míg non-Hodgkin lymphomások esetén 8,5 %-os gyakoriságot találtak. Vizsgálataimmal rámutattam: mind a non-Hodgkin lymphomák, mind az autoimmun kórképek kezelése kapcsán az átlagnál gyakrabban találkozunk a másik betegség típus társulásával, így a gondozás során ezt a ténytet mindenképp figyelembe kell venni.

## **2a. Angiocentrikus lymphomatoid granulomatosis és felnőttkori immunhiány társulása**

Az immundeficiencia talaján kialakult lymphomát vizsgálva 1949-ben született férfibeteg esetét dolgoztam fel. Korábban vissza-visszatérő felső légúti fertőzések miatt kezelték, majd 1996-ban történt részletes immunológiai kivizsgálás során mérhetetlenül alacsony immunglobulinszintek (IgG, IgA és IgM) igazolódtak. 1998 elején igen leromlott állapotban, láz, gyengeség, fogyás, állandó verejtékezés miatt klinikánkra került felvételre. A mellkas felvétel és CT vizsgálat a tüdőben multiplex kerekárnyékokat írt le. Thoracoscopia és tüdőbiopsia történt. A szövettani vizsgálat során az NHL egy ritka típusát, grade III angiocentrikus lymphomatoid granulomatosiszt igazolt a patológus. CHOP polikemoterápiás kezelést indítottunk, melynek 6 ciklusát kapta meg a beteg, és fél év elteltével komplett remisszió alakult ki. A beteget azóta követjük, alapbetegsége remisszióban van, de konzekvensen észleljük súlyos hypogammaglobulinaemiáját, mely felnőttkori immunhiánynak (CVID, common variable immunodeficiency) felel meg. A beteg 2000 óta rendszeres, havi 10 g dózisú intravénás immunglobulin-szubsztitúcióban részesül, ezzel jelentősen sikerült megelőzni a korábban rendszeres légúti fertőzéseit.

Korábbi tanulmányok CVID miatt gondozottaknál a non-Hodgkin lymphomák prevalenciáját 8 %-osnak találták. Nem véletlen, hogy a mi betegünk esetében is egy igen ritka, a tüdőre lokalizálódó, granulomatosisz gyulladást utánzó lymphoproliferatív kórkép,

angiocentrikus lymphomatoid granulomatosis fejlődött ki. Betegünknel CHOP kemoterápiával sikerült komplett remissziót elérnünk, s a lymphoma azóta sem tért vissza, melyben szerepe lehet a rendszeresen alkalmazott immunglobulin-szubsztitúciónak is.

## **2b. Malignus kórképek társulása gondozott CLL-es betegünkben**

A csontvelői érintettséggel járó non-Hodgkin lymphomák tartós immundeficiens állapotot eredményeznek, s ez szekunder tumorok kialakulására hajlamosít. Mindezt egy idős féribeteg esete kapcsán mutattam be. 1923-ban született betegünknel 1998 októberében diagnosztizáltunk Rai I. stádiumú B-sejtes krónikus lymphoid leukaemiát (CLL). Fél évvel később a beteg alsó végtagjain livid, lilás színű bőreltérések jelentek meg, melyet a bőrgyógyászatban Kaposi-sarcomának vélelményeztek. 2001. júliusban emelkedett PSA-érték miatt ismételt prostata-biopsia történt, a szövettani diagnózis adenocarcinoma volt. A beteg háromféle malignus kórképei miatt az alábbi terápiákban részesült: CLL – chlorambucil, Kaposi-sarcoma – elektron radioterápia, prostatacarcinoma - anti-androgén (nilutamid) és LHRH-agonista (buserelin). Jelenleg a beteg jó általános állapotú, a B-CLL jó partialis remisszióban van.

Irodalmi adatok szerint a CLL-es betegek 11 %-ánál lép fel szekunder malignus folyamat, leggyakrabban a Kaposi-sarcoma, a melanoma és a tüdőcarcinoma. A prostataadenocarcinoma társulása betegünk esetében inkább az életkornak, semmint az immundeficiens statusnak tulajdonítható.

### **3. Tüdő BALT-lymphoma klinikuma és a kialakulására hajlamosító immunológiai eltérések**

617 gondozott NHL-es beteg közül négy – három idős nő és egy középkorú férfi - esetében diagnosztizáltunk tüdő BALT-lymphomát. Mindannyiuknál rutin ernyőképszűrés során vetődött fel malignus tüdőfolyamat lehetősége. Két betegnél mellkassebészeti műtét (tüdőrezekció), a másik két betegnél percutan biopszia történt, a szövettani vizsgálat mindegyik esetben BALT-típusú NHL-t igazolt. B tünete egyiküknek sem volt. Két esetben immunpatogenezisű betegség (Sjögren-syndroma illetve myasthenia gravis), egy esetben korábbi pulmonalis tbc társulását észleltük. Egy beteg 6 ciklus CVP kezelés hatására tartós komplett remisszióba került, a többieknél a nem kielégítő terápiás válasz illetve relapsusok miatt további kezeléseket kellett alkalmaznunk (CHOP, FC protokollok). Egy idős nőbeteget veszítettünk el szívelégtelenség miatt.

A bronchus-asszociált lymphoid szövet egészséges felnőttek szervezetében rendszerint nincs jelen, krónikus vagy rekurrens légúti infekcióknál, dohányosok krónikus bronchitise esetén vagy krónikus hiperszenzitív pneumonitisben szenvedő betegeknél fejlődik ki a légutakban. Krónikus antigénstimulus hatására a megfigyelhető a BALT hyperplasiája, a lymphoid sejtek szaporulata oligoklonálissá válhat és tumorszövet, lymphoma fejlődhet ki. Betegeink anamnézisének áttekintve hármójuknál is szerepelt krónikus gyulladáshoz vezető kórkép (autoimmun betegség vagy fertőzés). Megállapítottam, hogy a BALT-lymphoma a mérsékelt malignitású NHL-ek jellegzetességeit mutatja, viszonylag lassú progresszióval, de gyakori relapsusokkal. Kezelésük során a kevésbé agresszív kemoterápiás protokollokat érdemes előnyben részesíteni, és törekedni kell a jó életminőség fenntartására, a mellékhatások kerülésére.

#### **4. Lymphadenopathiával járó, malignus lymphomát utánzó ritka kórképek**

Szakrendelésünk beteganyagát áttekintve három esetben talákoztunk ritka nyirokcsomó-megnagyobbodással járó, differenciáldiagnosztikai nehézséget okozó kórképpel, melyek immunpatogenezeise vélt vagy bizonyított. Egy fiatal nőbetegnél Rosai-Dorfman kórt, egy középkorú férfinél multicentrikus Castleman-betegséget, egy középkorú nőnél pedig Kikuchi-betegséget állapítottunk meg. Mindhármuk esetén nehézséget jelentett a diagnózis, több alkalommal kellett nyirokcsomó-biopsziát végeztetni ahhoz, hogy a kórszövettani vizsgálat eredményre vezessen. A két nőbeteg esetén a megnagyobbodott nyirokcsomót csak egy régióban észleltünk, általános állapotuk igen jó volt. A férfinél a Castleman-betegség generalizált lymphadenomegalia képében jelentkezett: érintette a nyaki, az axillaris, az inguinofemoralis régiókat és ráterjedt a tonsillákra is, súlyos nyelési nehezítettséget okozva. CVP típusú kemoterápia, majd interferon-alfa kezelés nem hozott érdemi javulást állapotában, a nyirokcsomók méretében regressziót végül érintett mezős irradiációs kezelésekkel lehetett elérni.

Mindhárom kórképre jellemző, hogy klinikailag és szövettanilag is nehéz elkülöníteni az NHL-től. A lymphadenomegalia tüneteivel jelentkező betegek kivizsgálása során fontos, hogy az megfelelő onkohematológiai centrumban történjen és megfelelő szakmai kapcsolat legyen a klinikus és a hemato-patológus között. A Rosai-Dorfman-kór, a Kikuchi-betegség és a multicentrikus Castleman-betegség esetén agresszív kezelés (kemoterápia, irradiatio) csak súlyos, kompressziós tüneteket okozó nyirokcsomó-megnagyobbodás esetén szükséges.

## 5. Hepatitisvírus infekciók gyakorisága non-Hodgkin lymphomás betegeknél

A betegek közül véletlenszerűen választottam ki 80 főt (39 férfi, 41 nő, átlagéletkor 55,7 év), akik közül senki sem szenvedett krónikus májbetegségben vagy HIV-fertőzésben. A 80 NHL-es beteg közül PCR vizsgálattal 8 beteg (10 %) HCV-pozitív, 8 beteg HGV-pozitív (10 %) bizonyult, 1 beteg (1,25 %) véréből pedig mindkét vírus kimutatható volt. HbsAg-pozitivitást 1 beteg esetén észleltünk. A gyakoriságot a magyarországi egészséges véradásra jelentkezők adataival is összehasonlítottuk, HCV esetén szignifikánsan emelkedettnek találtuk, míg HGV esetén szignifikáns különbséget nem találtunk. Transzfúziót összesen 19 beteg kapott, közülük 1 HCV-, míg 5 HGV-hordozó.

Vizsgálatom az első hazai felmérés, mely együtt jeleníti meg a hepatitis B, C és G vírus fertőzöttséget az NHL-es betegek körében. Több ország adatait áttekintve megállapítható, hogy a NHL-es betegeknél a HCV-infekció aránya átlagosan 20 %. A betegeink körében talált 10 %-os előfordulási gyakoriság ehhez képest kisebb, de így is szignifikánsan nagyobb, mint a kontrollok körében. A 10 %-os HGV-fertőzöttség is kisebb a többi tanulmány adataihoz képest. Eredményeim mindenesetre alátámasztani látszanak azt a feltételezést, hogy a hepatitisvírusoknak – elsősorban a HCV-nek – ha nem is önállóan, de egyéb ismert vagy vélt etiológiai tényezőkkel együtt esetleg szerepe lehet a non-Hodgkin lymphomák patogenezisében. Mindenképp érdemes az NHL-es betegek körében a hepatitis fertőzöttséget szűrni az esetleges szövődmények (cirrhosis, súlyos májelégtelenség) megelőzése céljából is.

## 6. Aktivált T-sejtek vizsgálata NHL-es betegek vérmintában

1999 és 2002 között kezelt betegek közül negyvenhárom főt vontunk be a vizsgálatba (20 nő, 23 férfi, átlagéletkor 52,4 év), akik a kezelések hatására remisszióba kerültek - ez alatt kifejezett malignitású NHL esetén komplett remissziót, mérsékelt malignitású NHL esetén jó életminőséget biztosító parciális remissziót kell érteni. A tanulmányból kizártuk a primeren kemorezisztens, a fenti konvencionális terápiákra nem megfelelően reagáló eseteket, valamint a leukémiás vérképpel rendelkező betegeket. Nem vettük be a vizsgálatba a kezelés időszakában fertőzőes kórképen áteső betegeket sem. Kontrollcsoportként ötvenkét hasonló kor- és nembeli eloszlást mutató egészséges egyént használtunk. A betegeket végül két csoportra osztottuk annak megfelelően, hogy a kemoterápia befejezése utáni egy éven belül progrediált-e a betegségük vagy pedig tartósan remisszióban maradtak. Elsőként az egészséges kontroll populációval hasonlítottuk össze a lymphomás betegeket. Azt találtuk, hogy közvetlenül a kemoterápiás kezelés előtt az NHL-es betegek vérében szignifikánsan nagyobb a CD3+/HLA-DR+ késői aktivált T-sejtek aránya, mint az egészségesekben (10,63 % vs 2,07 %,  $p < 0,001$ ). A CD3+/CD69+ korai aktivált T-lymphocyták esetén szignifikáns eltérést nem találtunk (1,257 % vs. 0,96 %). A következőkben a kezelés előtti és a kezelés közbeni aktivált T-sejt arányt hasonlítottuk össze. Ezúttal is csak a CD3+/HLA-DR+ sejtek aránya emelkedett szignifikánsan (10,63 % vs. 16,94 %). A kezelés előtti és a kezelést követő, remisszióban mért aktivált T-sejt arány nem különbözött szignifikánsan egymástól. A terápia utáni egyéves követést nézve a betegeknek csaknem fele, huszonkét fő maradt remisszióban, a többi huszonegy esetén a lymphoma progrediált. Ezen két csoport kezelés utáni CD3+/HLA-DR+ sejtarányait tekintve, jelentősen szignifikáns eltérést találtunk: a rosszabb prognózisú csoport vérmintáiban jóval több volt a késői aktivált T-sejt (20,62 %

vs. 9,55%,  $p=0,001$ ). A CD3+/CD69+ sejtek esetén ezúttal sem sikerült ilyen összefüggést kimutatnunk.

Vizsgálataim újdonsága és jelentősége, hogy *in vivo*, a betegek perifériás vérmintáiból, követéses jelleggel néztem a CD3+/HLA-DR+ és CD3+/CD69+ aktivált T-sejteket. A kezeltlen betegek vérében szignifikánsan nagyobb volt a CD3+/HLA-DR+ sejtek aránya, mint az egészséges kontroll populáció esetén, ami esetleg azzal magyarázható, hogy az immunrendszer észleli a daganatsejteket és próbál védekezni ellenük. Kemoterápia után nagy számban pusztulnak el a malignus (és más gyorsan osztódó) sejtek, így számos korábban rejtett, intracellulárisan elhelyezkedő antigén válhat az immunrendszer számára megközelíthetővé, mely fokozott T-sejt aktivációhoz vezethet. Az, hogy a rossz prognózisú, később progrediáló vagy relabáló csoportban a kezelést követően a HLA-DR+ aktivált T-sejtek aránya szignifikánsan nagyobb volt, az immunrendszer „készenléti” állapotára utalhat, s így ez a viszonylag egyszerű laboratóriumi eljárás ígéretes módszer lehet a lymphomás (vagy egyéb tumoros) betegek immunvédekezésének, prognózisának meghatározása szempontjából.

## PUBLIKÁCIÓ

### A. A PhD értekezést megalapozó közlemények időrendi jegyzéke:

1. **Váróczy L**, Gergely L, Zeher M, Szegedi Gy, Illés Á: Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases - a descriptive epidemiological study. Rheumat Intern 2002; 22: 233-237.

**IF: 1,00, citáció: 9**

2. **Váróczy L**, Gergely L, Szakáll Sz, Illés Á: Angiocentric lymphomatoid granulomatosis and severe hypogammaglobulinaemia. Haematologia 2002; 32: 535-541.

**IF: 0,293**

3. **Váróczy L**, Miltényi Zs, Keresztes K, Gergely L, Remenyik É, Illés Á: Malignus kórképek halmozódása krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegünkénél. Magy Belorv Arch 2003; 56: 127-130.

4. **Váróczy L**, Gergely L, Illés Á: Diagnostics and treatment of pulmonary BALT-lymphoma - a report on four cases. Ann Hematol 2003; 82: 363-366.

**IF: 1,241, citáció: 1**

5. **Váróczy L**, Gergely L, Miltényi Zs, Illés Á: Tüdő BALT-lymphoma kezelésével és követésével szerzett tapasztalatok. Magy Belorv Arch 2004; 57: 83-87.

6. **Váróczy L**, Gergely L, Aleksza M, Miltényi Zs, Illés Á: Aktivált T-sejtek vizsgálata non-Hodgkin lymphomás betegek esetében. Magy Immunol 2004; 3: 35-39.

7. **Váróczy L**, Krenács L, Gergely L, Bassam A, Illés Á: Ritka, lymphadenomegáliával járó kórképek. Hemat Transzf 2004; 37: 248-256.



8. **Váróczy L**, Gergely L, Miltényi Zs, Aleksza M, Illés Á: Can CD3+/HLA-DR+ activated T-cells predict the prognosis of non-Hodgkin's lymphoma patients? Immunol Letters 2005; 97: 155-157.

**IF: 1,71**

9. **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; közlésre elfogadva.
10. **Váróczy L**, Keresztes K, Gergely L, Takács M, Horányi M, Miltényi Zs, Simon Zs, Illés Á: Malignant lymphoma-associated hepatitis virus infections in East-Hungary. Int J Haematol, közlésre beadva
11. **Váróczy L**, Illés Á, Gergely L, Bassam A, Krenács L: Uncommon lymphadenopathies can be misinterpreted as malignant lymphoma. Acta Hematol, közlésre beadva.

#### **B. A PhD témájához szorosan nem kapcsolódó közlemények időrendi jegyzéke**

12. **Váróczy L**, Szegedi Gy: Haematopoeticus őssejt transzplantáció alkalmazása az autoimmun kórképek kezelésében. Orv Hetil 2000; 141: 595-600.
13. 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.
14. Miltényi Zs, Keresztes K, **Váróczy L**, Illés Á: Vese és ureter eltérések kezelt Hodgkin-kóros betegek között. Magy Onkol 2002; 46: 351-355.

15. Miltényi Zs, Keresztes K, Lakos G, **Váróczy L**, Miltényi L, Illés Á: Károsodik-e a mellékpajzsmirigy a Hodgkin-kór kezelése során? *Magy Belorv Arch* 2002; 55: 135-138.
16. Illés Á, Bíró E, Miltényi Zs, Keresztes K, **Váróczy L**, András Cs, Sipka S, Bakó Gy: Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 2002; 109: 11-17.  
**IF: 1,252, citáció: 2**
17. Gergely L, **Váróczy L**, Vadász Gy, Remenyik É, Illés Á: Successful treatment of B-CLL associated severe paraneoplastic pemphigus with cyclosporine A. *Acta Haematol* 2003; 109: 202-205.  
**IF: 1,874, citáció: 1**
18. 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: 157-162.
19. Miltényi Zs, Keresztes K, Lakos G, **Váróczy L**, Miltényi L, Illés Á: Is the treatment of Hodgkin's disease detrimental to the parathyroid gland? *Acta Haematol* 2004; 112: 148-151.  
**IF: 1,874**
20. Gergely L, Illés Á, Nagy Zs, Adamkovich N, Rejtő L, Szerafin L, Ujj Gy, **Váróczy L**, Radványi G, Borbényi Z, Varga Gy, Udvardy M: Kezelési eredmények kombinált immuno-kemoterápiával diffúz nagy B-sejtes nem-Hodgkin lymphomában. *Magy Belorv Arch* 2004; 57: 26-30
21. Miltényi Zs, Keresztes K, **Váróczy L**, Mekkel G, Illés Á: Súlyos rhabdomyolysissal járó gluténszenzitív enteropathia. *Magy Belorv Arch* 2004; 57: 44-47
22. Simon Zs, Vadász Gy, Csípő I, **Váróczy L**, Illés Á: A myeloma multiplex biklonális megjelenési formája. *Magy Belorv Arch* 2004; 57: 93-95.

23. Gergely L, Aleksza M, **Váróczy L**, Ponyi A, Sipka S, Illés Á: Intracellular IL-4 / IFN-gamma producing peripheral T lymphocyte subsets in B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients. Eur J Haematol 2004; 72: 336-341.  
**IF: 1,714**
24. Keresztes K, Aleksza M, Baráth S, Miltényi Zs, **Váróczy L**, Gergely L, Sipka S, Illés Á: Helicobacter pylori-fertőzés Hodgkin-kóros betegeken. Hemat Transzf 2004; 37: 265-271.
25. Gergely L, Dankó A, Csípő I, **Váróczy L**, Sipka S, Zeher M, Illés Á: Antibodies against extractable nuclear antigen (ENA) in non-Hodgkin lymphoma patients may be a non-specific marker of apoptosis. J Scan Immunol, in press  
**IF: 1,942**

## SZCIENTOMETRIA

**In extenso megjelent vagy elfogadott közlemények száma: 23**

**Angol nyelvű: 9**

**Magyar nyelvű: 14**

**Elsőszerzős: 10**

**Összesített impakt faktor: 12,9**

**Citációs index (független): 13**