

MEGFIGYELÉSEINK NON-HODGKIN LYMPHOMÁKBAN  
KLINIKAI ÉS EXPERIMENTÁLIS VIZSGÁLATOK ALAPJÁN

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**DR. VÁRÓCZY LÁSZLÓ**



Témavezető: Dr. Illés Árpád egyetemi docens

Programvezető: Dr. Nemes Zoltán egyetemi tanár

DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika

2005

## TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....	6
1. A non-Hodgkin lymphomák és klasszifikációjuk .....	6
2. Epidemiológia.....	9
3. Infektív tényezők a malignus lymphomák patogenezisében .....	10
4. Immundeficiens állapotok és malignus lymphoma .....	13
5. Autoimmun betegségek és non-Hodgkin lymphoma .....	15
6. A szervezet tumorelles védekezési mechanizmusai lymphomában .....	17
7. Diagnosztika .....	18
8. Differenciáldiagnosztika.....	19
9. Kezelés .....	21
CÉLKITŰZÉSEK.....	22
BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	24
EREDMÉNYEK.....	26
1. Poliszisztémás és szervspecifikus autoimmun kórképek társulása NHL-es betegeinknél.....	26
2a. Angiocentrikus lymphomatoid granulomatosis és felnőttkori immunhiány társulása .....	27
2b. Malignus kórképek társulása gondozott CLL-es betegünkben.....	29
3. Tüdő BALT-lymphoma klinikuma és a kialakulására hajlamosító immunológiai eltérések .....	31
4. Lymphadenopathiával járó, malignus lymphomát utánozó ritka kórképek .....	33
5. Hepatitisvírus infekciók gyakorisága non-Hodgkin lymphomás betegeknél .....	35
6. Aktivált T-sejtek vizsgálata NHL-es betegek vérmintában.....	37
MEGBESZÉLÉS .....	40
ÖSSZEFOGLALÁS .....	56
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....	58
IRODALOMJEGYZÉK .....	59
PUBLIKÁCIÓ .....	74
SZCIENTOMETRIA.....	77

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AIDS:	szerzett immunhiányos szindróma (acquired immunodeficiency syndrome)
ALCL:	anaplasziás nagysejtes lymphoma (anaplastic large cell lymphoma)
ALPS:	autoimmun lymphoproliferatív szindróma
BALT:	bronchus-asszociált lymphoid szövet (bronchial mucosa-associated lymphoid tissue)
CD:	cluster designation
CHOP:	cyclophosphamid, adriablastin, vincristin, prednisolon
CLL:	krónikus lymphoid leukaemia
CMV:	cytomegalovírus
CR:	komplett (teljes) remisszió
CT:	computer tomográfia
CVID:	felnőttkori variabilis immunhiány (common variable immunodeficiency)
CVP:	cyclophosphamid, vincristin, prednisolon
DEOEC:	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
DLBCL:	diffúz nagy B-sejtes lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma)
DNS:	dezoxiribonukleinsav
EA:	Epstein-Barr vírus korai antigén (early antigen)
EBNA:	Epstein-Barr vírus nukleáris antigén
EBV:	Epstein-Barr vírus
ELISA:	enzimhez kötött immunosorbens reakció (enzyme-linked immunosorbent assay)
ESHAP:	etoposid, cisplatin, cytarabin, dexamethason
FC:	fludarabin, cyclophosphamid

FDG-PET:	fluor-dezoxiglukóz pozitron emissziós tomográfia
Gy:	gray
HBV:	hepatitis B vírus
HE:	hematoxylin-eozin
HbsAg:	hepatitis B vírus felszíni antigén
HCV:	hepatitis C vírus
HGV:	hepatitis G vírus
HHV:	humán herpesvírus
HIV:	humán immundeficiencia vírus
HLA:	humán leukocita antigén
HTLV:	humán T-sejtes lymphotrop vírus
IFN:	interferon
Ig:	immunglobulin
IL:	interleukin
IPI:	nemzetközi prognosztikai index (international prognostic index)
IVIG:	intravénás immunglobulin
LGL:	nagy granulált lymphocita (large granular lymphocyte)
LDH:	laktát-dehidrogenáz
LHRH:	luteinizáló hormon releasing hormon
LMP:	látens membrán protein
MALT:	mucosa-asszociált lymphoid szövet
MCB:	multicentrikus Castleman-betegség
MCTD:	kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease)
ME:	millió egység
MHC:	major hisztokompatibilitási komplex

MRI:	mágneses rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging)
NHL:	non-Hodgkin lymphoma
NK:	természetes öló sejt (natural killer)
OGYK:	Országos Gyógyintézeti Központ
PCR:	polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)
PSA:	prostata specifikus antigén
PR:	parciális (részleges) remisszió
ProMACE-CytaBOM:	cyclophosphamid, adriablastin, etoposid, prednisolon, cytarabin, bleomycin, vincristin, methotrexat
REAL:	revideált európai-amerikai lymphoma klasszifikáció
RNS:	ribonukleinsav
SCID:	súlyos kombinált immunhiány (severe combined immunodeficiency)
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SLL:	kis lymphocytás lymphoma (small lymphocytic lymphoma)
TCR:	T-sejt receptor (T-cell receptor)
TNF:	tumor nekrosis faktor
WHO:	Nemzetközi Egészségügyi Szervezet (World Health Organisation)

## **BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS**

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán három évtizede folyik malignus lymphomás betegek gondozása, kezelése. Szegedi Gyula Professor Úr irányítása alatt intézményünkben egy igen jól működő hematológiai centrum jött létre, a munkacsoport korábban vagy jelenleg is itt dolgozó szakorvosai közül néhányan országos és nemzetközi elismertségre tettek szert. Magam 1999-ben kapcsolódtam be az immunhematológiai részleg gyakorlati és tudományos munkájába, és ezen idő alatt főleg non-Hodgkin lymphomás (NHL) betegekkel foglalkoztam. Az eltelt néhány évben jelentős változások történtek a malignus lymphomák elméleti és klinikai ismeretanyagában, számos új kutatási terület lehetőségét felcsillantva.

### **1. A non-Hodgkin lymphomák és klasszifikációjuk**

A non-Hodgkin lymphomák, mint az immunrendszer tumorai, malignus lymphoproliferatív kórképek. A normális lymphoid szövet helyét kóros klonális jellegű sejtszaporulat foglalja el, ezen sejtek lehetnek B-, T-lymphocyta, NK-sejt vagy histiocyta eredetűek. A centrális és / vagy perifériás nyirokszervekben diffúzan vagy nodularisan felszaporodó, különböző érettségi stádiumú kóros lymphocyták találhatók, melyek invazív növekedése megváltoztatja a nyirokszerv normális szerkezetét, illetve ezen kóros sejtszaporulat extranodalisan is megjelenhet. A malignus lymphomák klinikopatológiailag tapasztalható heterogenitása már évtizedekkel ezelőtt rendszerezésüket és osztályozásukat indokolta. Rappaport 1956-ban publikálta mára már klasszikussá vált, elsősorban morfológiai jellegű, de mindenképp reprodukálható és releváns osztályozását [1]. 1974-ben Lennert és mtsai valamint Lukes és Collins osztályozták újra az NHL-eket, a daganat

kiindulási sejttípusát, a lymphocyták differenciálódási fokát véve alapul [2, 3]. A Working Formulation-féle klasszifikáció a neoplasia hisztológiai grádusát (mérsékelt, intermediér, agresszív) vette alapul, s így információt nyújtott a várható túlélésről, az alkalmazandó kezelési irányelvekről [4]. Ez az osztályozást inkább az Egyesült Államokban használták, míg Európában a Kiel-i klasszifikáció vált elterjedté (transzatlanti kettősség). 1988-ban a felújított Kiel-i osztályozás az újabb entitások beépítésével, valamint a T- és B-sejtes malignus lymphomák párhuzamba állításával továbbfejlesztette az 1974-es elgondolásokat [5]. Az immunhisztokémiai vizsgálatok elterjedésével ismertté vált, hogy a lymphomasejt fenotípusa hasonlít a normális lymphocytadifferenciálódás valamely stádiumában lévő sejt fenotípusához, de nem ismert lymphomaspecifikus marker. A monoklonális antitestek alkalmazása az egyes lymphomatípusokra jellemző sejt felszíni és sejten belüli antigénstruktúrák (CD-antigének) jellemzését tette lehetővé. Az immunológiai markerek analíziséen túl a molekuláris biológiai, genetikai és újabban az ún. DNS-chip vizsgálatok nyújtanak segítséget a lymphoid tumorok osztályozásában. Ezen módszerek fejlődése tette lehetővé 1994-ben a REAL-osztályozás (Revised European-American Lymphoma) megszületését, mely két rendező elvet érvényesített – T- és B-sejtes illetve prekursor és perifériás malignus lymphomák -, de nem törekedett a prognózis tekintetében mérvadó csoportosításra. Emellett elkülönítette az elsődlegesen nem nyirokcsomókra lokalizálódó extranodalis lymphomákat, valamint szerepelt benne a Hodgkin-kór is, mint B-sejtes lymphoproliferatív kórkép [6]. A terminológiák még pontosabb megjelenítése, a REAL-ban számos alkalommal feltüntetett „ideiglenes” jelző kiküszöbölése céljából jött létre a WHO-osztályozás (1. táblázat) [7]. Az osztályozás előnye, hogy számos, az utóbbi időben jól körülhatárolt „valódi” entitás elkülöníthetővé vált, hátránya, hogy terjedelmes és bonyolult lett a sok entitás miatt, melyek az esetek többségében sem hisztogenetikailag, sem biológiai sajátosságaikban nem függenek össze. A klinikus számára azonban az

egyértelmű hisztológiai diagnózis és az ehhez rendelhető klinikai, terápiás és prognosztikai relevancia mindenképpen nagyobb segítséget nyújt.

*1. táblázat: A malignus lymphomák WHO szerinti klasszifikációja*

**1. B-sejtes neoplasmák**

- 1.1. Prekurzor B-sejtes neoplasmák
  - 1.1.1. B-sejtes lymphoblastos leukaemia / lymphoma
- 1.2. Perifériás B-sejtes neoplasmák
- 1.3. B-sejtes krónikus lymphoid leukaemia / kis lymphocytás lymphoma
  - 1.3.1. variáns: monoklonális gammopátiával
  - 1.3.2. variáns: plasmocytoid differenciálódással
  - 1.3.3. variáns:  $\mu$  nehézlánc betegség
- 1.4. B-sejtes prolymphocytás leukaemia
  - 1.4.1. hajas sejtes variáns
- 1.5. Lymphoplasmocytás lymphoma
  - 1.5.1. variáns: Waldenström-macroglobulinaemia
  - 1.5.2. variáns: gamma nehézlánc betegség
- 1.6. Mantle sejtes lymphoma
  - 1.6.1. variáns: blastos
- 1.7. Follicularis lymphoma
  - Grade I
  - Grade II
  - Grade III
    - 1.7.1. variáns: cutan follicularis lymphoma
- 1.8. Marginális zóna lymphoma MALT-szövetből
  - 1.8.1. variáns: alfa nehézlánc betegség
- 1.9. Nodalis marginális zóna lymphoma (+/- monocytoid B-sejtekkel)
- 1.10. Splenikus marginális zóna lymphoma (+/- villosus lymphocytákkal)
- 1.11. Hajas sejtes leukaemia
- 1.12. Diffúz nagy B-sejtes lymphoma
  - 1.12.1. variáns: centroblastos
  - 1.12.2. variáns: immunoblastos
  - 1.12.3. variáns: T-sejt vagy histiocyta gazdag
  - 1.12.4. variáns: anaplasias nagysejtes
  - 1.12.5. variáns: Burkitt-szerű
  - 1.12.6. variáns: lymphomatoid granulomatosis szerű
- 1.13. Diffúz nagy B-sejtes lymphoma, szubtipusok
  - 1.13.1. variáns: mediastinalis (thymus) nagy B-sejtes lymphoma
  - 1.13.2. variáns: intravascularis B-sejtes lymphoma
  - 1.13.3. variáns: primer effúziós lymphoma (HIV)
    - 1.13.3.1. Pyothorax asszociált lymphoma
- 1.14. Burkitt-lymphoma
  - 1.14.1. variáns: plasmocytoid differenciálódással (HIV-ben)
- 1.15. Plasmocytoma
  - 1.15.1. variáns: csont soliter plasmocytoma
  - 1.15.2. variáns: extramedullaris plasmocytoma
- 1.16. Plasmasejtes myeloma
  - 1.16.1. variáns: indolens myeloma
  - 1.16.2. variáns: smoldering myeloma
  - 1.16.3. variáns: osteoscleroticus myeloma (POEMS)
  - 1.16.4. variáns: plasmasejtes leukaemia
  - 1.16.5. variáns: non-secretoros myeloma
  - 1.16.6. variáns: szisztémás könnyűlánc betegség
  - 1.16.7. variáns: primer amyloidosis



2. **T-sejtes neoplasmák**
  - 2.1. Prekurzor T-sejtes leukaemia / lymphoma
    - 2.1.1. variáns: T-sejtes lymphoblastos leukaemia / lymphoma
  - 2.2. Perifériás T/NK-sejtes neoplasmák, elsősorban leukaemiás, disszeminált
    - 2.2.1. variáns: T-sejtes prolymphocytás leukaemia
    - 2.2.2. variáns: T-sejtes LGL-leukaemia
    - 2.2.3. variáns: NK-sejtes leukaemia
    - 2.2.4. variáns: felnőtt T-sejtes lymphoma / leukaemia
  - 2.3. Perifériás T/NK-sejtes neoplasmák, elsősorban nodalis
    - 2.3.1. variáns: AIL T-sejtes lymphoma
    - 2.3.2. variáns: perifériás T-sejtes lymphoma
      - 2.3.2.1. T-zóna lymphoma
      - 2.3.2.2. lymphoepitheloid (Lennert) lymphoma
    - 2.3.3. variáns: anaplasziás T/0-sejtes lymphoma
  - 2.4. Perifériás T/NK-sejtes neoplasmák, elsősorban extranodalis
    - 2.4.1. variáns: mycosis fungoides
    - 2.4.2. variáns: Sézary-szindróma
    - 2.4.3. variáns: primer cutan CD30+ T-sejtes lymphoproliferatív betegségek
    - 2.4.4. variáns: primer cutan ALC lymphoma és lymphomatoid papulomatosis
    - 2.4.5. variáns: subcutan panniculitis-szerű T-sejtes lymphoma
    - 2.4.6. variáns: NK/T-sejtes nasalis lymphomák
    - 2.4.7. variáns: enteropathiás T-sejtes intestinalis lymphomák
    - 2.4.8. variáns: hepatosplenikus  $\gamma\delta$  T-sejtes lymphoma
3. **Hodgkin-lymphoma**
  - 3.1. Nodularis lymphocytá predomiantia
  - 3.2. Klasszikus csoport
    - 3.2.1. nodularis sclerosis (grade I és II)
    - 3.2.2. kevert sejtes
    - 3.2.3. lymphocytá gazdag
    - 3.2.4. lymphocytá depléziós

## 2. Epidemiológia

A diagnosztizált non-Hodgkin lymphomák száma világszerte nő, jelenleg az összes rosszindulatú daganat mintegy 4 %-át reprezentálják. Az Egyesült Államokban évente körülbelül 50000 új beteget regisztrálnak [8]. Magyarországon az incidencia mintegy 15-20/100000 lakos évente [9]. A betegség terjedése részben összhangban van a többi daganat morbiditási mutatóival, ám a növekedés gyorsasága felülmúlja a legtöbb solid tumor esetén tapasztaltakat. Mindez csak részben magyarázható a pontosabb diagnosztikával, a klasszifikáció finomodásával és az AIDS mint a malignus lymphomák kialakulására hajlamosító betegség előretörésével világszerte. Férfiak esetén 1,5-3,5-szer gyakrabban fordul elő, mint nőknél. A betegség előfordulási gyakorisága az életkorral

párhuzamosan nő, az átlagéletkor a diagnózis esetén 55-65 év [10]. Fiatalabbaknál inkább az agresszív, míg időseknél elsősorban a mérsékelt malignitású szövettani típusok fordulnak elő [11]. Leírták a kórkép familiális halmozódását, illetve azt is, hogy a betegek vérrokonainál 3-4-szeres a rizikója NHL kialakulásának [12]. Non-Hodgkin lymphoma kifejlődésére hajlamosító tényezők lehetnek még: egyéb tumor az anamnézisben, bizonyos gyógyszerek szedése (phenytoin, immunszuppresszív gyógyszerek, bizonyos antibiotikumok), mérgek (herbicidek, peszticidek), infektív ágensek, immunszupprimált állapotok és autoimmun betegségek [13, 14]. Ezen három utóbbit a következőkben részletesen tárgyalom.

### **3. Infektív tényezők a malignus lymphomák patogenezisében**

A lymphomagenézisben biztosan szerepet játszó, legjobban tanulmányozott két kórokozó az Epstein-Barr vírus és a human T-sejtes lymphotrop vírus [15]. Az EBV a herpesvírusok közé tartozik, genomja DNS. A gazdasejttel kétféleképpen kerül kapcsolatba: az első egy produktív, citolízist eredményező interakció, melynek során sok víruspartikulum termelődik, a másik egy látens, nonproduktív jellegű fertőzés, mely csak kevés cirkuláris jellegű genomot eredményez [16, 17]. Gazdasejtjei maguk a B-lymphocyták, így az EBV-fertőzés jelentős B-sejtszaporulatot és –aktivációt eredményez. Antigenjei közül kettő, nevezetesen az EBNA-2 és az LMP-1 felelős az EBV B-sejteket transzformáló és immortalizáló hatásáért [18]. Az EBNA-2 hatására fokozódik a CD21 és CD23 antigének sejt felszíni expressziója, az LMP-1 pedig számos adhézións molekulát aktivál. Ha a poliklonális B-sejt proliferációt fékező T-sejtes immunitás nem működik megfelelőképpen, akkor az oligo- majd monoklonális lymphocytaszaporulatot eredményez, megteremtve malignus lymphoma kialakulásának lehetőségét.

A human T-sejtes lymphotrop vírus I. típus (HTLV-I) RNS tartalmú retrovírus, mely az érett T-sejteket fertőzi meg. A vírus replikációjában két gén: a Tax (transzaktivátor) és a Rex (expressziót reguláló) játszik kulcsszerepet. A Tax terméke egy nukleáris foszfoprotein, mely egyéb transzkripciós faktorokat aktivál (CREB/ATF, NF- $\kappa$ B, c-fos), valamint fokozza az L-szelektin expresszióját [19]. Végeredményben számos onkogén (c-fos, c-myc), adhéziós molekula és citokin aktivációja következik be, mely T-sejt proliferációhoz vezet [20]. A HTLV-I fertőzéshez köthető malignus lymphoproliferatív kórképek: az acut T-sejtes lymphoid leukaemia, a T-sejtes lymphoblastos lymphoma illetve ritkábban a krónikus és a „smoldering” formák.

A baktériumok közül a *Helicobacter pylori*-ról bizonyosodott be, hogy szerepet játszik a lymphomagenezisben. Egyre növekvő számú epidemiológiai és hisztopatológiai adat áll rendelkezésre arról, hogy a *H. pylori* fertőzés és a B-sejtes extranodalis marginalis zóna csoportba tartozó gyomor MALT-lymphomák között szoros kapcsolat van. Egy prospektív tanulmány szerint a *Helicobacter* szeropozitivitás hatszorosára emeli a gyomor lymphoma kialakulásának kockázatát [21]. A fertőzés a gyomormucosában beindítja az általános gyulladós mechanizmusokat. Ebben a folyamatban a *Helicobacter* antigénként szerepelhet, és lokális poliklonális lymphocytaproliferációt válthat ki, mely utóbb oligo-, majd monoklonálissá válhat. Ezt az antigéndependens lymphomaindukciót nevezik extrinsic útvonalnak vagy „antigen-driven” mechanizmusnak: itt a kórokozó eradikációja szerves része a tumorelleses terápiának, sőt korai stádiumú lymphomában akár önmagában is gyógyulást eredményezhet [22]. A lymphoid infiltrátum sejtjei később genetikai károsodást szenvednek (trisomia a 3. kromoszómán, 1;14 transzlokáció), de ez a folyamat már nem antigénvezérelt és itt az eradikációs terápia már nem kuratív [23].

A fentiek mellett néhány más kórokozóról is feltételezik, hogy szerepe lehet lymphoid neoplasia indukciójában. A humán T-sejtes leukaemia II. variánsát (HTLV-II) a

hajas sejtés leukaemia ritka T-sejtés formájában izolálták [24]. Salahuddin kutatócsoportja humán herpesvírus 6 fertőzést mutatott ki többféle lymphoproliferatív kórképben szenvedő betegeknél [25]. A Kaposi-sarcoma asszociált vírus (humán herpesvírus 8 néven is ismert) szerepet játszhat az AIDS-es betegek B-sejtés testüregi lymphomájának kialakulásában [26].

Az 1990-es években kerültek előtérbe a hepatitisvírusok (HCV, HGV és HBV), mint a malignus lymphomák etiopatogenezisében szerepet játszó kórokozók. A hepatitis C és hepatitis G vírusokról kimutatták, hogy lymphotrópok, azaz replikálódásuk lymphocytákban is végbemegy. Genomjuk és azok fehérjeprojektumai a lymphoid sejtekben kimutathatók. A HCV az 1980-as évek vége óta ismert ezen a néven. A Flavivírusok családjába tartozik, genomja egyszálú RNS-molekula. Parenterális úton terjed, szerepe bizonyított a májcirrhosis és a hepatocelluláris carcinoma kialakulásában. A fertőzöttség vérmintából való kimutatása történhet szerológiai módszerekkel (ELISA) és a víruspartikulumok direkt analízisével (polimeráz láncreakció, PCR) [27]. A hepatitis G-t először 1995-ben írták le, szintén Flavivirus, szerkezetileg hasonló a HCV-hez. Rejtélyes kórokozó, mivel ezidáig semmiféle májbetegség (akut, krónikus vagy fulmináns hepatitis, cirrhosis, carcinoma) kifejlődésében nem sikerült bizonyítani a szerepét [28]. Vérből való kimutatása PCR-technikával illetve szerológiai módszerrel lehetséges [29,30,31]. A hepatitisvírusok esetén felmerült az a lehetőség, hogy szerepük lehet az egyes lymphoproliferatív kórképek patogenezisében. A legtöbb bizonyíték a HCV esetén gyűlt össze. Az essentialis kevert cryoglobulinaemia a vasculitisek egy speciális formája, mely klonális B-sejt szaporulattal jár együtt, és az esetek 5-10 %-ában indolens lymphoma fejlődik ki. Ezen kórképben szenvedő betegek esetén a hepatitis C fertőzöttség aránya 40-100 % [32]. A diffúz nagy B-sejtés lymphoma (DLBCL) egyik ritka altípusa a primer hepatosplenicus lymphoma, mely esetén a HCV-pozitív betegek aránya közel 70 %. Az

experimentális eredmények közül megemlítendő, hogy a HCV in vitro és in vivo is képes megfertőzni valamennyi perifériás és csontvelői mononuclearis sejtet. Mások kimutatták, hogy a májban található B- és T-lymphocyták HCV antigéneket jelenítenek meg [33]. A krónikus antigénstimulus előbb poliklonális, majd oligo- és monoklonális lymphocytaszaporulatot eredményezhet. A HCV receptora, a CD81 antigén a lymphoid sejtek membránján is megtalálható, így a vírus direkt módon aktiválhatja a B-sejteket [34]. A HCV NS3 és core proteinjei képesek a gazdasejt neoplasticus átalakulását indukálni bizonyos protoonkogének (elsősorban a bcl-2) transzkripciójának regulálása útján. Indirekt bizonyíték lehet, hogy grade I folliculáris lymphomában szenvedő betegek perzisztáló hepatitis C fertőzése miatt alkalmazott alfa-interferon terápia a lymphoma remisszióját is eredményezte, s ugyanezt tapasztalták splenicus lymphoma kombinált interferon-ribavirin kezelése kapcsán [32]. A hepatitis B a Hepadnaviridae családba tartozó DNS vírus. Szerepe a májcirrrosis és a hepatocellularis carcinoma patogenezisében közismert. Nem lymphotrop, lymphocytákban nem replikálódik. A hepatocytákat nem direkt módon, hanem immunmechanizmusok útján károsítja. Ezen immunválaszok során jelentős poliklonális lymphocytaszaporulat van, mely később akár oligo- vagy monoklonálissá is válhat, s malignus lymphoma kialakulását eredményezheti [35].

#### **4. Immundeficiens állapotok és malignus lymphoma**

A veleszületett és szerzett immunhiányos állapotokban elsősorban a T-sejtes immunreguláció zavarai lépnek fel, és ez kontrollálatlan B-sejt proliferációhoz vezet [36]. A citokintermelés defektusa és bizonyos genetikai eltérések miatt a lymphocytáérés során az immunglobulin-génátrendeződés monoklonális irányba terelődhet [37]. Az ataxia teleangiectasia autoszomális recesszíven öröklődő, kora gyermekkorban manifesztálódó

kórkép, melyhez 8 éves korra minden ötödik betegnél non-Hodgkin lymphoma társul [38]. Wiskott-Aldrich szindromában érdekes módon elsősorban központi idegrendszeri lokalizációjú B-sejtes lymphomák kifejlődése figyelhető meg, melyekből az EBV-genom is kimutatható [39]. Az X-kromoszómához kötött lymphoproliferatív betegségben az EBV-fertőzésre adott kóros immunválasz figyelhető meg, melynek eredményeképp az esetek 20 %-ában fejlődik ki malignus lymphoma [40]. NHL igen gyakran alakul ki más primer immundeficienciákban, így súlyos kombinált immunhiányban (SCID), IgA-hiányban, IgM-deficienciában, hyper IgM szindrómában, Bruton-féle hypogammaglobulinaemiában és felnőttkori variabilis immunhiányban (CVID) [37].

A szervtranszplantációkat követő krónikus immunszuppresszív terápia az esetek 1-13 %-ában jár együtt malignus lymphoma kifejlődésével, ez 30-60-szoros rizikót jelent az átlagpopulációhoz képest [41]. A lymphomák többsége B-sejtes és összefüggésbe hozható EBV-fertőzéssel. Az esetek felében a betegség disszeminált, felében lokalizált jellegű. Igen gyakori az extranodalis lokalizáció, elsősorban a központi idegrendszer és a gastrointestinalis traktus [42]. Lymphomamegelőző állapotnak tekinthetők a poszttranszplantációs lymphoproliferatív kórképek, melyek klonális B-sejtes eredetűek, kialakulásukban kulcsszerepe van az EBV-infekciónak [43].

A szerzett immunhiányos szindrómában (AIDS) a malignus lymphomák prevalenciája 3-6 % [44]. Rizikófaktort jelent az alacsony CD4+ lymphocytaszám, a krónikus HIV-viraemia, a cytomegalovírus-fertőzés, társuló Kaposi-sarcoma és a szájüregi hajas leukoplakia. Az AIDS-hez társuló lymphomák többsége közepesen differenciált vagy agresszív B-sejtes, előrehaladott stádiumú és extranodalis lokalizációjú. Típusosan csak ehhez a kórképhez társul a primer központi idegrendszeri lymphoma (PCNSL) és a testüregi lokalizációjú lymphoma (body cavity based lymphoma). EBV-asszociáció ezekben az esetekben is legalább 50 %-ban kimutatható [45].

## 5. Autoimmun betegségek és non-Hodgkin lymphoma

Autoimmun kórképek esetén számos tényező hajlamosít malignus lymphoma kifejlődésére: krónikus gyulladás, immun-hiperreaktivitás és immunszuppresszív terápia. Ezen kórképek többsége mérsékelt malignitású, extranodális lokalizációjú, leginkább MALT-lymphoma [46, 47]. A Sjögren-szindróma az exokrin mirigyeket (elsősorban a könny- és nyálmirigyeket) érintő autoimmun patogenezisű kórkép. Szövetteni vizsgálattal a nyálmirigyekben az acinusok atrophijája mellett erőteljes lymphoidsejtes infiltráció figyelhető meg [48]. A B-sejt proliferáció az esetek 14-100 %-ában oligo- vagy monoklonális lehet [49, 50]. Leírtak egy pseudolymphomának nevezett intermedier állapotot, oligoklonális B-sejt expanzióval, centrocytaszerű sejtekkel [51]. Sjögren-szindromában a malignus lymphoma kialakulásának rizikója 6-7-szeres az átlagpopulációhoz viszonyítva [52]. A lymphomagenézisben kulcsszerepet játszik a bcl-2 onkogén túlzott aktiválódása, mely a CD5+ B-lymphocyták apoptózisának gátlásához vezet [53, 54].

A pajzsmirigyre lokalizált MALT-lymphomák csaknem háromnegyede Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegeknél alakul ki. Ebben a kórképben az NHL társulásának rizikója 1 %. A malignitás foka változó, indolens és agresszív szövettani formák egyaránt előfordulnak [55, 56].

A coeliakia vagy glutén szenzitív enteropathia az ún. provokált autoimmun betegségek modellje. Lényege, hogy gluténtartalmú gabonafélék fogyasztásakor a gliadin molekula ellen autoantitestek termelődnek, és ez súlyos gyulladásos folyamatot indukál a vékonybél proximális szakaszán, mely atrophiahoz vezet és klinikailag súlyos felszívódási zavar formájában manifesztálódik. Szövetteni vizsgálattal megfigyelhető az

intraepitheliális  $\gamma\delta$  T-sejtek számának emelkedése [57]. A diétát nem tartó coeliakiások 10-15 %-ában alakul ki vékonybélre lokalizálódó malignus lymphoma. Ezek az ún. enteropathia asszociált T-sejtes lymphomák közé tartoznak. Morfológiailag rendkívül heterogén, klinikailag agresszív daganatok. A lymphomasejtek fenotípusára jellemző a CD3 pozitivitás mellett a gyakori CD30 pozitivitás, CD4 negativitás, változó gyakoriságú CD8 expresszió és az időnként előforduló, NK-sejtes eredetre utaló CD 56 pozitivitás [58].

Számos egyéb autoimmun betegség (szisztémás lupus erythematosus, szisztémás sclerosis, dermatomyositis, rheumatoid arthritis, gyulladáscélzó bélbetegségek) esetén is gyakoribbnak találták a malignus lymphomák prevalenciáját [59, 60, 61, 62]. A problémát az jelenti, hogy nehéz eldönteni: a gyakoribb társulás az autoimmun betegség természetével vagy pedig a terápiában használt immunszuppresszív gyógyszerek hatásával magyarázható. Az autoimmun kórképek és a malignus lymphomák patogenezisének közös vonásait a nemrégiben felfedezett autoimmun lymphoproliferatív szindróma (ALPS) vagy Canale-Smith betegség kapcsán demonstrálhatjuk. Az ALPS krónikus lymphadenomegaliával, splenomegaliával és bizonyos autoimmun jelenségekkel (glomerulonephritis, arthritis, vasculitis, iridocyclitis, hemolyticus anaemia, thrombocytopenia, neutropenia) jellemezhető ritka kórkép [63]. Típusos a sem CD4, sem CD8 antigént nem expresszáló, dupla negatív,  $\alpha\beta$ -láncszerkezetű TCR-t hordozó T-sejtek proliferációja. A betegség patogenezisében kulcsszerepet játszik a fas-mediált apoptózis zavara. A fas vagy CD95 molekula a TNF-receptorcsaládba tartozó transzmembrán fehérje, ligandjával, egy 40 kDa nagyságú glikoproteinnel való kapcsolódása a kaszpázoknak nevezett enzimkaszád révén iniciálja a B- és T-lymphocyták apoptózisát. E mechanizmus révén eliminálódnak a feleslegessé vált (ineffektív), a vírussal fertőzött sejtek és egyes feltételezések szerint a malignus klónok is. Az ALPS-nek több formája is ismert: az Ia típusban a fas gén, az Ib típusban fas ligand, a II. típusban a kaszpáz 10 enzim



működése defektes, a III. típusban a patomechanizmus ismeretlen [64, 65, 66]. A leggyakoribb társuló lymphoproliferatív kórkép a Hodgkin-kór, kialakulásának kockázata ötvenszeres az átlaghoz viszonyítva. Non-Hodgkin lymphoma tizennégyszer gyakrabban fordul elő, mint a normál populációban, a szövettani összetétel meglehetősen heterogén, T-sejtes, T-sejt gazdag B-sejtes, Burkitt és follicularis altípusok egyaránt előfordulnak [67].

## **6. A szervezet tumorelles védekezési mechanizmusai lymphomában**

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). Annak, hogy ezen „immunosurveillance” fennállása ellenére is létrejöhetnek és proliferálhatnak malignus sejtklónok, számos oka lehet, melyet a 2. táblázatban foglaltam össze [68].

*2. táblázat: Az effektív tumorelles immunválasz elmaradásának okai*

1. Antigénmodulálás: a tumorsejt antigenitása elvész vagy szignifikánsan megváltozik
2. Az immunológiai felismerési repertoár elégtelensége
3. Antigénmentes daganatsejt-klónok immunológiai szelekciója
4. A tumortömeg és az immunitás közti egyensúly elvesztése
  - túl kevés tumorsejt: ún. „sneaking through” (átcsúszás) jelensége
  - nagy sejttömeg – elégtelen immunválasz
5. A tumor az immunológiai védekezés számára elérhetetlen helyen alakul ki
6. Szuppresszor T-sejtek gátolják a tumorelles aktivitást
7. A saját felismerés hiánya az MHC I. osztályú antigének elvesztése kapcsán
8. Kostimulátor molekulák hiánya
9. Gátló citokinek és/vagy szolubilis citokinreceptorok termelődése

## 7. Diagnosztika

A non-Hodgkin lymphomás betegek leggyakoribb klinikai tünete a fájdalomtalan nyirokcsomó-megnagyobbodás. Az extranodalis lymphomák az érintett szerv működésének zavarait okozzák. Az általános, ún. B-tünetek közé tartozik a testtömegvesztés, a láz és az éjszakai izzadás. Csontvelői érintettség esetén a beteg anaemiássá, thrombocytopeniássá és / vagy leukopeniássá válik, így gyakori a gyengeség, fáradékonyság, vérzékenység és a fertőzés. Pontos diagnózishoz nyirokcsomó-biopszia vagy extranodalis lokalizáció esetén az érintett szerv biopsziája útján jutunk, a szövetszövetmintán a patológus hisztopatológiai, immunhisztokémiai, szükség esetén molekuláris biológiai vizsgálatokat végez. A mintavételtől eltekinteni csak néhány speciális esetben lehet. A stádiummegállapító, ún. staging vizsgálatokhoz számos propedeutikai, laboratóriumi, képalkotó és kórszövettani eljárás tartozik, ezeket a 3. táblázatban tüntettem fel [69]. A klinikai stádium megállapítása az Ann Arbor-i elveken alapul [70]. A betegek prognózisának előrejelzésében a Nemzetközi Prognosztikai Index (IPI) nyújt segítséget. Az „IPI-score” kiszámításában szerepet játszó tényezők: életkor, betegségstádium, a klinikai állapot, az extranodalis lokalizációk száma és a szérum LDH-szint. Ez alapján négy csoport (alacsony, alacsony-intermedier, magas-intermedier és magas rizikójú) különíthető el [71].

3. táblázat: A malignus lymphomák kivizsgálásában használatos eljárások

<b>Fizikális vizsgálat</b>	Különös tekintettel: nyirokcsomó-régiók, máj, lép
<b>Laboratóriumi eljárások</b>	Mennyiségi és minőségi vérkép Vörösvérsejt-süllyedés Máj- és vesefunkció, húgysav LDH Totál protein, albumin Szérum elektroforézis, paraprotein β2-mikroglobulin Áramlási citometria IgH- és TCR-génátrendeződés Liquorvizsgálat (spec. indikációkkal)
<b>Képkeltő vizsgálatok</b>	Kétirányú mellkasröntgen Hasi, kismedencei és lágyrész ultrahang Mellkasi, hasi és kismedencei CT MRI (spec. indikációkkal) Gallium scan (spec. indikációkkal) FDG-PET (spec. indikációkkal)
<b>Endoszkópiák (extranodalis lok. esetén)</b>	Felső panendoscopia Colonoscopia Bronchosopia
<b>Kórszövettani és citológiai vizsgálatok</b>	Minta: primer lokalizáció és csontvelő Hagyományos festés (hematoxylin-eozin) Immunhisztokémia Molekuláris biológia, genetika

## 8. Differenciáldiagnosztika

A malignus lymphomákat elsősorban a többi lymphadenopathiával járó betegségtől kell elkülöníteni. A nyirokcsomó-megnagyobbodás (lymphadenomegalia) gyakori klinikai tünet. A háttérben változatos okok állnak, a banális fertőzések eredetű hyperplasiáktól, az immunpatogenezisű folyamatokon keresztül a primer hematológiai és solid metastaticus malignus kórképekig terjed a spektrum (4. táblázat). Gyanút keltő és feltétlenül további vizsgálatokat indikál a 2 cm-nél nagyobb átmérő, a supraclavicularis elhelyezkedés, vagy a generalizált lymphadenopathia hepatosplenomegaliával, és / vagy általános tünetekkel

[72]. A gyanús nyirokcsomó-megnagyobbodások többsége benignus. Az esetek kevesebb, mint 20%-a képvisel malignus betegséget (malignus lymphoma, leukaemia, metastaticus solid tumor), 50 %-a felel meg benignus, reaktív lymphadenopathiának, míg további egyharmada egyéb, nem neoplasticus nyirokcsomó megnagyobbodásnak minősül [73].

#### 4. táblázat: *Lymphadenomegáliával járó kórképek*

##### **I. Lokalizált**

1. Fertőzőes eredet
  1. Pyogén infekciók (pl. pharyngitis, szájüregi tályog, actinomycosis, erysipelas)
  2. Vírusfertőzések (pl. macskakarmolás-betegség, lymphogranuloma venereum)
  3. Tuberculosis
2. Lymphomák
3. Solid tumorok metastasisa

##### **II. Generalizált**

1. Fertőzőes eredetű betegségek
  - a. Vírusok: mononucleosis infectiosa (EBV, CMV), hepatitis infectiosa, herpes simplex, egyéb herpesvírusok, rubeola, adeno, HIV
  - b. Baktériumok: Streptococcus, Staphylococcus, Brucella, Francisella tularensis, Treponema pallidum, Mycobacteriumok, Chlamydia
  - c. Gombák: Histoplasma, Coccidioidomycosis
  - d. Paraziták: Toxoplasma, Leishmania, Trypanosoma
2. Immunpatomechanizmusú kórképek
  - a. Autoimmun kórképek: SLE, rheumatoid arthritis, Sjögren-syndroma, dermatomyositis, MCTD, vasculitisek, Hashimoto-thyreoiditis
  - b. Autoimmun lymphoproliferatív kórkép
  - c. Poszttranszplantációs lymphadenomegalia
  - d. Szérum betegség
  - e. Graft versus host betegség
  - f. Sarcoidosis
3. Malignus kórképek
  - a. Primer hematológiai: Hodgkin-kór, non-Hodgkin lymphoma, acut és chronicus lymphoid leukemia,
  - b. Metastaticus
4. Tárolási betegségek: Gaucher-kór, Niemann-Pick-, Fabry-, Tangier-betegség
5. Egyéb
  - a. Castleman-betegség
  - b. Histiocytás necrotizáló lymphadenitis (Kikuchi)
  - c. Rosai-Dorfman kór (sinus histiocytosis masszív lymphadenopathiával)
  - d. Lymphomatoid granulomatosis
  - e. Histiocytosis X
  - f. Dermatopathiás lymphadenitis
  - g. Mucocutan nyirokcsomó syndroma (Kawasaki)

## 9. Kezelés

Szerencsére ma már a non-Hodgkin lymphomák kezelésében számos új lehetőség van, így mindezek részletes ismertetése bőven meghaladja e dolgozat kereteit. A non-Hodgkin lymphomák terápiájában rutinszerűen használatos eljárások: a konvencionális dózisú mono- vagy polikemoterápia, a nagy dózisú kemoterápia autológ, esetleg allogén őssejt-szupportációval, a radioterápia és az utóbbi években áttörést hozó monoklonális antitest-terápia. Radioterápia önmagában csak a betegség korai szakában (I. vagy esetleg II/A stádium) alkalmazható, előrehaladott stádiumokban elsődleges a kemoterápia szerepe. A kombinált citosztatikus kezelési eljárásoknál megkülönböztetünk első vonalbeli protokollokat (pl. mérsékelt malignitású lymphomák esetén a CVP, agresszív lymphomáknál a CHOP) és másod, harmad vonalbeli vagy salvage protokollokat. Nagy dózisú kemoterápia és autológ őssejt-transzplantáció jön szóba az intermedier vagy kifejezett malignitású szövettani altípusok kemoszenzitív relapszusában, amennyiben a beteg alkalmas rá. A monoklonális antitestek (rituximab = anti CD20, alemtuzumab = anti CD52, epratuzumab = anti CD22) önmagukban vagy még inkább polikemoterápiával kombinálva, esetleg radioizotóppal konjugálva (ibritumab-tiuxetan = 90-ittrium - anti CD20) alkalmazhatók a megfelelő immunfenotípusú lymphomák kezelésében. Többnyire kísérletes fázisban vagy a klinikai kipróbálás kezdeti szakaszában vannak az ún. aktív immunterápiás módszerek (tumorantigén vakcináció, dendritikus sejt vakcináció, DNS vakcináció) [74].

## CÉLKITŰZÉSEK

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

1. Megvizsgálni gondozott betegeink körében a társuló szisztémás és szervspecifikus autoimmun kórképeket. Kitérni a lymphomák és az autoimmun kórképek patogenezisében meglevő hasonlóságokra.
2. Egy felnőttkori variabilis immunhiányban (CVID) szenvedő beteg esete kapcsán ismertetni az immundeficiencia talaján kifejlődő lymphomát. Krónikus lymphoid leukaemia miatt gondozott betegünket felhozva példának, 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 kezelések 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 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 (lásd 1. táblázat). A betegek kivizsgálásakor a 3. táblázatban részletesen leírt fizikális diagnosztikai, laboratóriumi, képalkotó, endoszkópos és kórszövettani eljárásokat alkalmaztuk. 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 altípusok)



## **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 véradók infekciós arányához viszonyítottam. Kryoglobulint precipitációs és immunfixációs technikákkal vizsgáltunk.

### **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 µl-t 30 percig, sötétben és szobahőmérsékleten inkubáltunk fluoreszcens festékkel 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

### 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-ek 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 férfinel (19 %), az átlagéletkoruk 48,3 év (20-77) volt. A leggyakoribb társuló autoimmun kórkép a Sjögren-szindróma volt, 11 esettel (5. táblázat). A 6. táblázatban foglaltam össze a szövettani altípusok szerinti megoszlást, összehasonlítva az autoimmun-negatív betegek esetén tapasztalt arányokkal. Szignifikáns eltérést sem B-, sem T-sejtes lymphomák esetén sem lehetett kimutatni. 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.

5. táblázat: NHL-hez társuló autoimmun kórképek gyakoriság szerint

Betegség	Esetek száma	Férfiak	Nők
Sjögren-szindróma	11	0	11
Bőrgyógyászati kórképek (erythema nodosum, pemphigus, psoriasis)	5	3	2
Autoimmun thyreoiditisek	4	0	4
Polymyositis	2	0	2
Rheumatoid arthritis	2	1	1
Szisztémás sclerosis	2	0	2
Vasculitis	1	0	1
Nem differenciált collagenosis	1	1	0
Myasthenia gravis	1	1	0
Autoimmun hepatitis	1	0	1
Addison-kór	1	0	1
Autoimmun hemolyticus anaemia	1	0	1

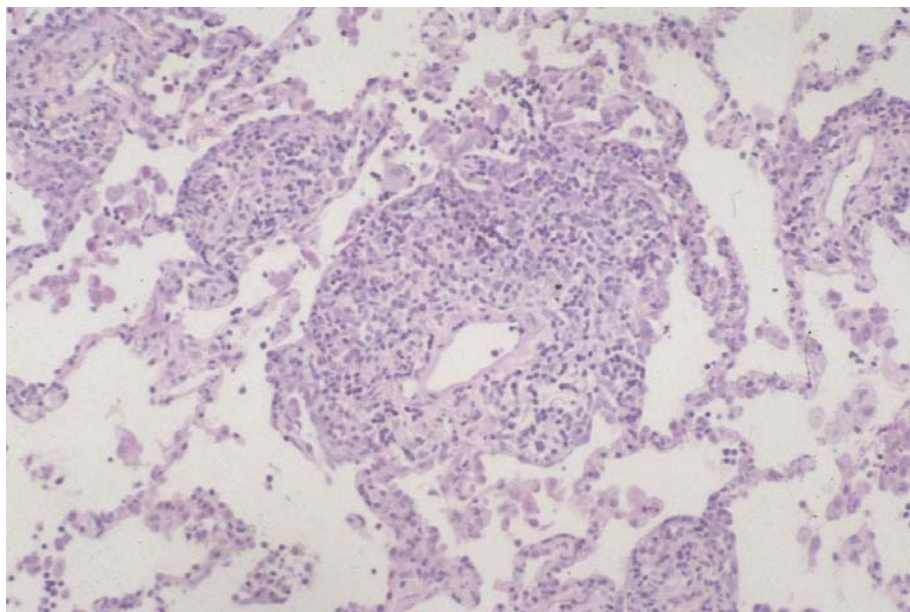
6. táblázat: Az NHL szövettani típusok előfordulási gyakorisága

Szövettan	Társuló autoimmun kórképpel (n=32)		Autoimmun kórkép nélkül (n=389)	
	eset	%	eset	%
B-sejtes	27	84,3	352	90
Diffúz nagysejtes	12	37,5	176	44,7
CLL/SLL	10	31,2	59	14,4
Follicularis	3	9,4	15	4,2
Marginális zóna	2	6,2	10	2,9
T-sejtes	5	15,7	37	10
Anaplasias nagysejtes	3	9,4	27	7,2
Angioimmunoblastos	2	6,2	4	1,8

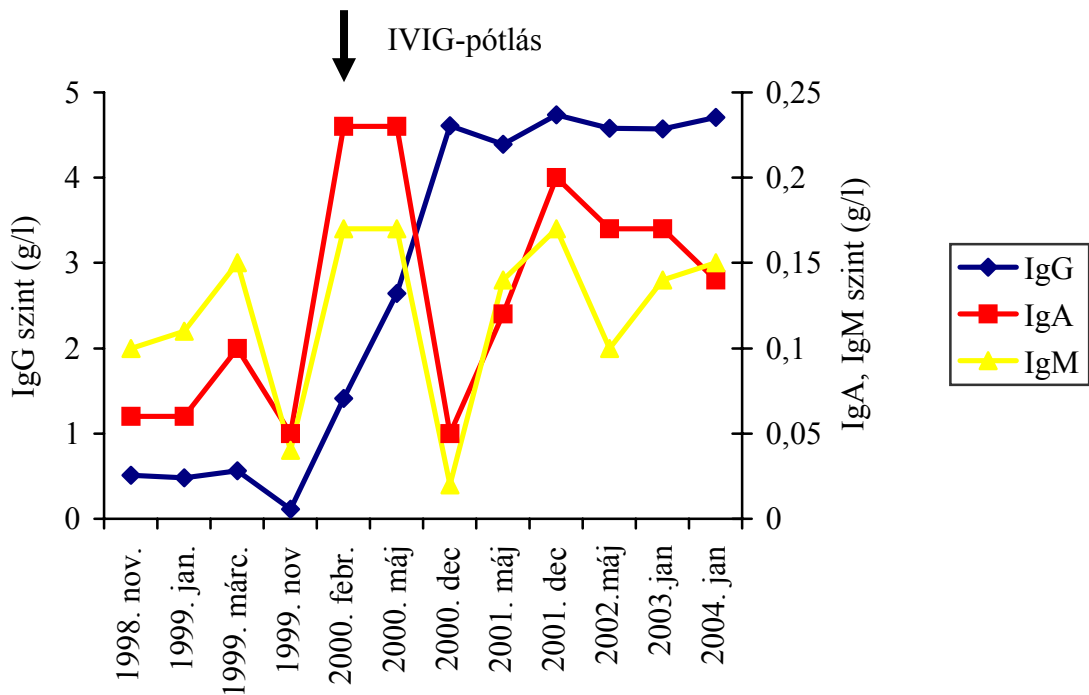
## 2a. Angiocentrikus lymphomatoid granulomatosis és felnőttkori immunhiány társulása

Az immundeficiencia talaján kialakult lymphomát vizsgálva egy 1949-ben született férfibeteg esetét dolgoztam fel. Betegünk egészen 1993-ig egészséges volt, rendszeresen sportolt. Panaszai először makacs mellékhere-gyulladás képében jelentkeztek, több hónapig kezelték urológián. Felmerült, hogy a gyulladás tbc-s eredetű, de a többször is elvégzett Mantoux-próba mindannyiszor negatív volt. 1994 szeptemberében a hasüregéből gyulladásos szövetkonglomerátumot távolítottak el. Szövettani vizsgálat során a patológus el nem sajtosodó centrumú, granulomatosusan átalakult nyirokcsomót írt le Langhans típusú és epitheloid óriássejtekkel. (A leletet öt évvel később revideáltattuk, és a nyirokcsomó-konglomerátum Mycobacterium avium paratuberculosis fertőzését mutatta ki a hisztopatológiai vizsgálat). 1996-ban visszatérő felső légúti infekciók miatt történt belgyógyászati kivizsgálás, ekkor észleltek nála először igen súlyos hypogammaglobulinaemiát, gyakorlatilag mérhetetlenül alacsony IgA, IgM és IgG szintekkel. 1998 elején igen leromlott állapotban, láz, gyengeség, fogyás, állandó verejtékezés miatt klinikánkra került felvételre. A tünetek mindenképp malignus kórképre

hívták fel a figyelmet. A mellkas felvétel és CT vizsgálat a tüdőben multiplex kerekárnyékokat írt le. Thoracoscopia és tüdőbiopsia történt. A szövettani vizsgálat során granulomatosus szövetszaporulatot észleltek, az erek és a bronchusok körül gyulladásosejtes beszűrődéssel, az érfalakat infiltráló és azokat destruáló CD8 pozitív T-sejtekkel (1. ábra). Mindez megfelelt Ann Arbor II. stádiumú, grade III angiocentrikus lymphomatoid granulomatosisnak. A beteg állapota mindenképp agresszív kemoterápiás kezelést kívánt. A CHOP protokoll mellett döntöttünk, melynek 6 ciklusát kapta meg. Szövődményként lázas neutropenia jelentkezett, így egy alkalommal koloniasztimuláló faktor (filgrastim) adására is szükség volt. 1998 szeptemberében az elvégzett képalkotó vizsgálatokkal komplett remissziót véleményeztünk. A beteget azóta követjük, alapteregsége remisszióban van, de konzekvensen észleljük súlyos hypogammaglobulinaemiáját (lásd 2. ábra). A klinikum felnőttkori immunhiánynak (CVID, common variable immunodeficiency) felel meg. A beteg 2000 óta rendszeres, havi 10 g dózisú intravénás immunglobulin-szubsztitúcióban részesül, ezzel többé-kevésbé sikerül megelőzni korábban rendszeres légúti fertőzéseit.



*1. ábra: Angiocentrikus lymphomatoid granulomatosis szövettani képe (HE, 100X)*



2. ábra: A beteg szérum immunglobulin szintjei intravénás immunglobulin (IVIG) pótlása előtt és után

## 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 dolgoztam fel. 1923-ban született betegünknel 1998 októberében vizeleti panaszai miatt urológiai kivizsgálás és prostata-tübiopszia történt, a szövettani vizsgálat malignitást nem, csak hyperplasiát igazolt. A vérképében észlelt leukocytosis miatt klinikánk hematológiai szakrendelésére utalták. A kvalitatív vérkép, az áramlási citometria és a fizikális vizsgálat eredménye (inguinalis és cervicalis lymphadenomegalia) alapján Rai I. stádiumú B-sejtes krónikus lymphoid leukaemiát véleményeztünk, melynek kemoterápiás kezelését ekkor még nem tartottuk szükségesnek. 1999. márciusban hepatosplenomegaliát és fehérvérsejtszám-emelkedést észleltünk, ugyanekkor a beteg alsó végtagjain livid, lilás színű bőreltérések jelentek meg. A CLL

progressziója miatt chlorambucil kezelés indult 0,1 mg/tskg/nap dózisban, a bőrtünetek miatt bőrgyógyász konzíliumot kértünk. A dermato-onkológiai szakrendelésen Kaposi-sarcoma lehetőségét vetették fel, ezt az elvégzett szövettani vizsgálat is megerősítette. A beteget gondozásban vették, az etiológiaként szóba jövő vírusinfekciók (HIV és HHV-8) a szerológiai vizsgálatok alapján kizárhatóak voltak. A beteg két hónapon át elektron radioterápiában részesült, melyre a Kaposi-sarcoma jól reagált, a bőrtünetek regrediáltak. 2001. júniusban jelentős fokú lymphadenomegaliát észleltünk az inguinofemoralis régióban, emiatt a kezelést chlorambucillal folytattuk tovább. 2001. júliusban emelkedett PSA-érték miatt ismételt prostata-biopsiát tartott szükségesnek az urológus, a szövettan diagnózis ezúttal már adenocarcinoma volt. Anti-androgén (nilutamid) és LHRH-agonista (buserelin) kezelés indult, melyet a beteg jól tolerált. Jelenleg a beteg jó általános állapotú, a B-CLL jó partialis remisszióban van (fvs: 8 G/l, abszolút lymphocytaszám: 5,2 G/l), kis dózisu chlorambucil kezelést alkalmazunk (0,05 mg/kg/hét). A Kaposi-sarcoma kezelést nem igényel, míg a prostata-adenocarcinoma miatt a fent említett terápiát kapja folyamatosan (a PSA értéke normális).



3. ábra: Kaposi-sarcoma az alsó végtagon

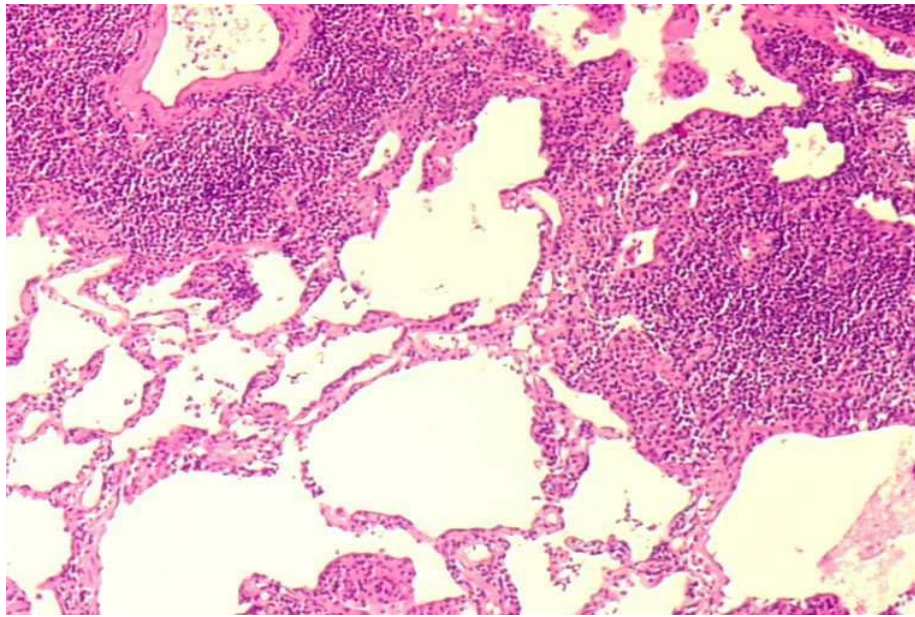
### 3. Tüdő BALT-lymphoma klinikuma és a kialakulására hajlamosító immunológiai eltérések

617 gondozott NHL-es beteg közül négy – három idős nő és egy középkorú férfi - esetében diagnosztizáltunk tüdő BALT-lymphomát (7. táblázat). Mindannyiuknál rutin ernyőképszűrés során vetődött fel malignus tüdőfolyamat lehetősége. Két betegnél mellkasebészeti műtét (tüdőrezekció), a másik két betegnél percutan biopszia történt, a szövettani vizsgálat mindegyik esetben BALT-típusú NHL-t igazolt (4-6. ábra) 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 relapszusok miatt további kezeléseket kellett alkalmaznunk. Egy idős nőbetegét veszítettünk el szívelégtelenség miatt.

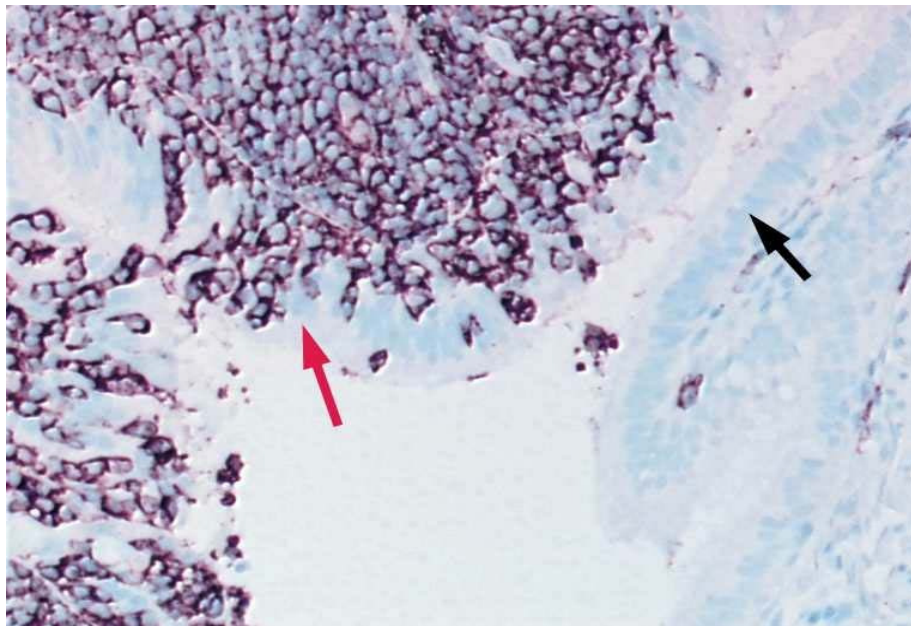
7. táblázat: A BALT-lymphomás betegek klinikai jellemzői

	<b>1. beteg</b>	<b>2. beteg</b>	<b>3. beteg</b>	<b>4. beteg</b>
<b>Születési év</b>	1925	1935	1928	1948
<b>Nem</b>	nő	nő	nő	férfi
<b>Szövettani mintavétel</b>	pulmonectomia	percutan biopszia	tüdőrezekció	percutan biopszia
<b>Stádium</b>	II/E1	II/E2	IV	III
<b>Társuló betegségek</b>	Sjögren-syndroma	krónikus bronchitis	tbc	myasthenia gravis
<b>Elsődleges kezelés</b>	CVP	CVP	CVP	CHOP
<b>Másodlagos kezelés</b>	FC	CHOP FC	-	R-CHOP irradiatio
<b>Kimenetel</b>	2004-ben exitus	PR	CR	PR





4. ábra: BALM-lymphoma átnézeti képe (HE, 100x)



5. ábra: BALM-lymphoma anti-CD20 festéssel (200x)

*piros nyíl: lymphoepithelialis infiltráció a bronchusfal mucosájában*

*fekete nyíl: megkímélt mucosa*





6. ábra: BAL-lymphoma CT-képe: kerekárnyékok levegő-bronchogrammal

#### 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 kezelésekkkel lehetett elérni. A betegek anamnesztikus adatait, lényeges vizsgálati eredményeit a 8. táblázatban tüntettem fel.

8. táblázat: A ritka lymphadenopathiák miatt gondozott betegek klinikai adatai

	<b>1. beteg</b>	<b>2. beteg</b>	<b>3. beteg</b>
<b>Születési év</b>	1961	1956	1944
<b>Nem</b>	nő	férfi	nő
<b>Lymphadenomegalia lokalizációja</b>	submandibularis	nyaki, axillaris, inguinalis, tonsilla	supraclavicularis
<b>Általános tünetek</b>	-	nyelési nehezítettség, fogyás	-
<b>Laboreltérések</b>	-	bcl-2 pozitivitás vérmintából	hypersedimentatio
<b>Szövetteni diagnózis</b>	Rosai-Dorfman kór	Castleman-betegség	Kikuchi-betegség
<b>Kezelés</b>	steroid	CVP, interferon, irradiatio	-

## 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 (9. táblázat). A betegek klinikai adatait, a szövettani altípusok szerinti megoszlást a 10. táblázatban tüntettük fel. Transzfúziót összesen 19 beteg kapott, közülük 1 HCV-, míg 5 HGV-hordozó. Kryoglobulin-meghatározás a HCV-pozitív betegeknél történt, pozitívítást egy esetben észleltünk.

9. táblázat: NHL-es betegeink és a magyarországi véradásra jelentkezők hepatitisvírus fertőzöttségének összehasonlítása

Vírus (kimutatás módszere)	NHL-es betegeknél (n=80) (abszolút szám ill. %)	Gyakoriság a véradásra jelentkezőknél (%)
HCV (PCR)	8 (10 %)	0,73 % (Barna és mtsai)
HGV (PCR)	8 (10 %)	5,5 % (Szabó és mtsai)
HCV+HGV együtt (PCR)	1 (1,25 %)	nincs adat
HBV (ELISA)	1 (1,25 %)	0,5 % (Pár és mtsai)

10. táblázat: A hepatitisvizsgálatba bevont betegek klinikai jellemzői

	<b>összes</b>	<b>HCV poz</b>	<b>HGV poz</b>	<b>HCV+HGVpoz</b>	<b>HBsAg poz</b>
<b>Nem</b>					
Férfiak	39	3 (7,7 %)	7 (18 %)	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)
Nők	41	5 (12 %)	1 (2,43 %)	-	-
<b>Szövettan</b>					
B-sejtes	68	8 (11,7 %)	6 (8,8 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)
Indolens	34	3 (8,82 %)	2 (5,9 %)	1 (2,9 %)	1 (1,4 %)
SLL/CLL	19	-	2	1	0
Follicularis	1	-	-	-	-
Myeloma	1	-	-	-	-
Marginális zóna	13	3	-	-	-
Agresszív	34	5 (14,7 %)	4 (11,7 %)	-	-
DLBCL	33	5	4	-	-
Burkitt	1	-	-	-	-
T-sejtes	12	-	2 (16,6 %)	-	-
Indolens					
Perifériás	5	-	1	-	-
Agresszív					
ALCL	7	-	1	-	-
<b>Stádiumok</b>					
I-II	30	1	3	1	-
III-IV	50	7	5	-	1
B tünetekkel	53	6	5	1	1
Nélküle	27	2	3	-	-
<b>Transzfúzió</b>	19	1	5	-	-

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

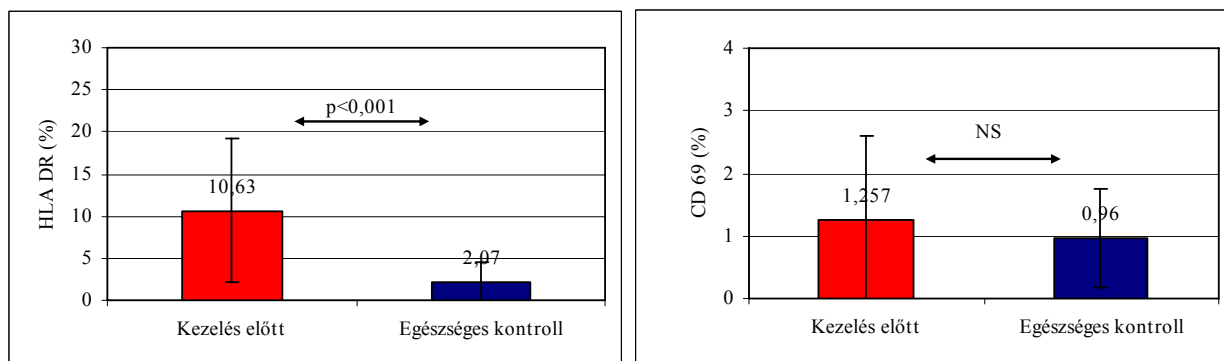
1999 és 2002 között kezelt betegek közül negyvenhárom főt vontunk be a vizsgálatba (20 nő, 23 férfi, átlagéletkor 52,4 év), akik a kezelések hatására remisszióba kerültek - ez alatt kifejezett malignitású NHL esetén komplett remissziót, mérsékelt malignitású NHL esetén jó életminőséget biztosító parciális remissziót kell érteni. A szövettani altípusok előfordulási gyakoriságát a 11. táblázatban tüntettük fel. 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.

*11. táblázat: Az aktivált T-sejtek vizsgálatában résztvevő 43 beteg szövettani altípusok szerinti megoszlása*

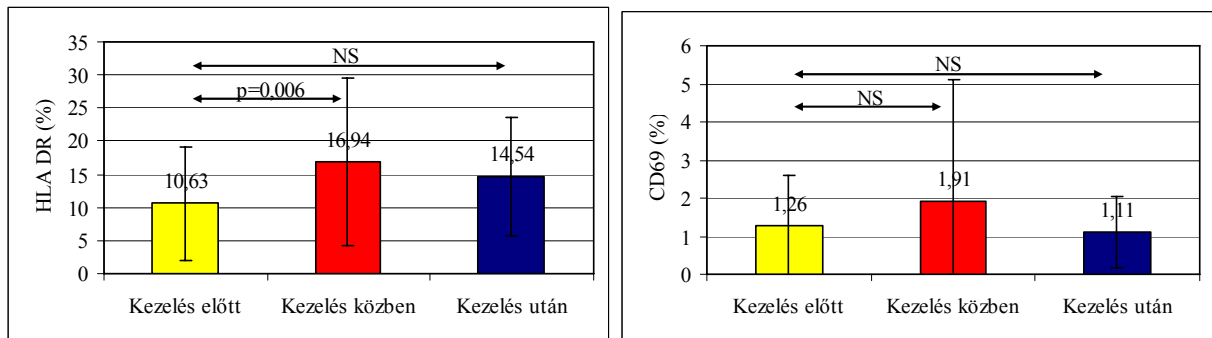
	<b>B-sejtes (n=35)</b>	<b>T-sejtes (n=8)</b>
<b>Kifejezett malignitású</b>	diffúz nagysejtes: - anaplasticus: 8 - immunoblastos: 7 - centroblastos: 2 primer mediastinalis: 2	perifériás: 2 anaplasias nagysejtes: 6
<b>Indolens</b>	kis lymphocytás: 10 tüdő BALT: 3 tonsilla MALT: 1 follicularis grade I: 1	

Elsőként az egészséges kontroll populációval hasonlítottuk össze a lymphomás betegeket. Azt találtuk, hogy közvetlenül a kezelés előtt az NHL-es betegek vérében szignifikánsan nagyobb a CD3+/HLA-DR+ aktivált T-sejtek aránya, mint az egészségesekben. A CD3+/CD69+ lymphocyták esetén szignifikáns eltérést nem találtunk (7. ábra). 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. A kezelés előtti és a kezelést követő, remisszióban mért aktivált T-sejt arány nem különbözött szignifikánsan egymástól (8. ábra).

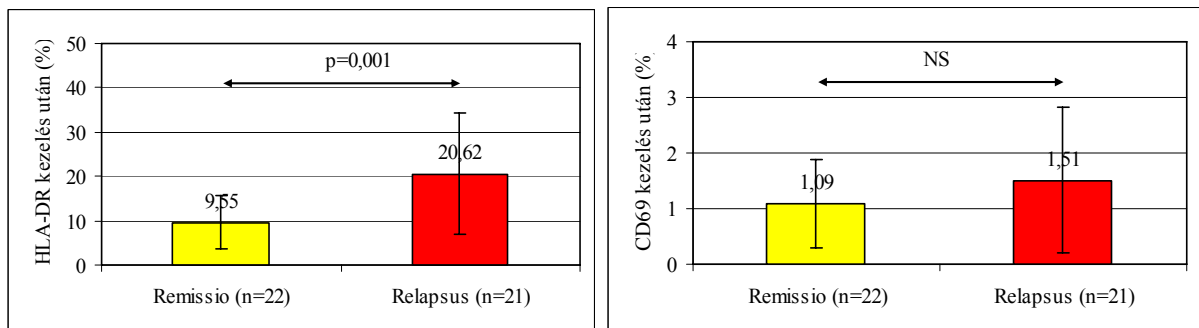
A terápia utáni egyéves követést nézve a betegeknek csaknem fele, huszonnégy fő maradt remisszióban, a többi huszonegy esetén a lymphoma progrediált. Ezen két csoport kezelés utáni CD3+/HLA-DR+ sejtarányait tekintve, jelentősen szignifikáns eltérést találtunk: a rosszabb prognózisú csoport vérmintáiban jóval több volt az aktivált T-sejt. A CD3+/CD69+ sejtek esetén ezúttal sem sikerült ilyen összefüggést kimutatnunk (9. ábra).



7. ábra: NHL-es betegek kezelés előtti aktivált T-sejt arányának összehasonlítása az egészséges kontroll populációval



8. ábra: Az aktivált T-sejt arány összehasonlítása kemoterápiás kezelés előtt, közben és után



9. ábra: Az aktivált T-sejtek aránya kezelés után tartósan remisszióban levő illetve egy éven belül visszaesett betegeknél

## MEGBESZÉLÉS

A non-Hodgkin lymphomák klinikuma az onkohematológia egyik legizgalmasabb, leggyorsabban fejlődő területe lett az utóbbi években. A 2000-ben napvilágot látott WHO-klasszifikáció, ha nem is tette könnyen megjegyezhetővé, de mindenképp pontosította, kiteljesítette az egyes szövettani altípusok rendszerezését. Ebben az immunhisztokémiai vizsgálatok mellett a molekuláris biológiai diagnosztika fejlődése jelentett nagy segítséget. Az etiopatogenezis kutatása során újabb, néha egymásnak ellentmondó adatok jelennek meg az egyes kórokozók, így a hepatitisvírusok szerepéről is. Nem meglepő, hogy az NHL mint az immunrendszer malignus tumora számos ponton összefüggésbe hozható a primer és szekunder immundeficienciákkal, valamint az autoimmun betegségekkel. A terápiában is elsősorban az ún. biológiai készítmények, monoklonális antitestek terén következett be robbanásszerű fejlődés, nem véletlen, hogy 2003-ban Magyarországon is a rituximab lett az év gyógyszere. Ezzel párhuzamosan kutatások folynak arra nézve is, hogy milyen módon lehetne az egyes betegségek (vagy betegek) prognózisát meghatározni és ún. „rizikó-adaptált” kezeléseket alkalmazni. Ebben szerepe lehet a molekuláris biológiai, genetikai és immunológiai vizsgálatoknak is.

A malignus lymphomák és az autoimmun betegségek klinikumában számos hasonlóság fedezhető fel (12. táblázat). Az apoptózis zavarairól: a fas-fas ligand rendszer genetikai rendellenességéről, valamint a bcl-2 túlzott expressziójáról az autoimmun lymphoproliferatív szindróma és a Sjögren-szindróma kapcsán már értekeztem. A vírusok szerepe mindkét betegségtípus etiológiájában felmerül. Jól ismertek a citokinhálózat működési zavarai is: az interleukin-3, interleukin-4, az interleukin-2 szolubilis receptor és a gamma-interferon szérumszintje gyakran korrelál a betegségaktivitással [75]. Végül nem



szabad azt sem elfelejtenünk, hogy a mind non-Hodgkin lymphomák, mind az autoimmun kórképek terápiájában kulcsszerepe van a citosztatikumoknak és a steroidoknak.

*12. táblázat: Közös tényezők a malignus lymphomák és az autoimmun kórképek klinikumában*

1. Az apoptózis zavarai: Fas-útvonala, bcl-2, p53
2. Citokin reguláció: IL-3, IL-4, szolubilis IL-2 receptor, gamma-IFN
3. CD5+ sejtek proliferációja: monoklonalitás vs. poliklonalitás
4. Infekciók: EBV, HCV, HTLV-I, Helicobacter pylori
5. Terápia: citosztatikus = immunszuppresszív szerek

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. Az incidenciát nézve még szembetűnőbb a különbség, tekintve, hogy 100.000 lakos körében évente kb. 5-10 új autoimmun beteget diagnosztizálnak, míg 421 NHL-es betegünk körében 22 év alatt 6,7 év átlagos követési idővel 32 esetet észleltünk. Nem meglepő módon a legtöbbször előforduló autoimmun betegség a Sjögren-szindróma volt illetve viszonylag nagy számban talákoztam immunpatogenezisű bőrgyógyászati kórképekkel is. A betegek több mint 80 %-a nő volt, ami szintén összhangban van az autoimmun betegségekről alkotott ismereteinkkel. 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 citosztatikus és/vagy irradiációs kezelés során jelentős tumorlízis van, és a sejtpusztulás során az immunrendszer számára korábban hozzáférhetetlen autoantigének szabadulnak fel, megteremtve autoimmun reakció kialakulásának lehetőségét. A miénkhez hasonló nagy beteganyagot felölelő tanulmánnyal csak elvétve találkozhatunk az irodalomban. 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 [76]. Francia szerzők autoantitest-vizsgálatokat végeztek kezeletlen NHL-es betegeknel. Antinukleáris-antitest pozitivitást 19 %-ban találtak, ezen betegek 28 %-ánál manifeszt autoimmun kórkép volt igazolható. Mitózis-asszociált proteinek elleni antitest a betegek 6,9 %-ánál fordult elő. Ezek az arányok szignifikánsan nagyobbak voltak, mint az egészséges kontroll esetén [77]. Vizsgálataimmal rámutattam: mind a non-Hodgkin lymphomák, mind az autoimmun kórképek kezelése kapcsán az átlagnál gyakrabban találkozunk a másik betegségtípus társulásával, így a gondozás során ezt a ténytet mindenképp figyelembe kell venni.

Az immundeficiencia talaján kifejlődő non-Hodgkin lymphomát angiocentrikus lymphomatoid granulomatosis miatt gondozott beteg esetével demonstráltam. A felnőttkori immunhiány (CVID) általában a harmadik életévtizedben manifesztálódik. A diagnózisnál kritérium, hogy legalább két immunglobulin-alsztály szérumszintje mérhetetlenül alacsony legyen. Patogenezise nem teljesen tisztázott, a háttérben felmerül a B-sejt érés zavara, B-sejtek ellen irányuló immunreakció, a T-helper sejtek hibás működése, az interleukin-2 és egyéb citokinek csökkent expressziója [78,79,80,81,82]. Felvetették, hogy az innate immunitás, ezen belül is a macrophagok túlzott aktivitása: az oxidatív stressz és a TNF-produkció elősegítheti a krónikus gyulladós és a lymphoproliferatív betegségek kialakulását [83]. Logikus az is, hogy a súlyos hypogammaglobulinaemia krónikus felső légúti és gastrointestinalis fertőzésekre hajlamosít [84]. Cunningham-Rundles és Bodian tanulmányukban 248 CVID-ben szenvedő beteg adatait elemezték, a non-Hodgkin lymphomák prevalenciáját 8 %-osnak találtak [85]. Nem véletlen, hogy a mi betegünk esetében is egy igen ritka, a tüdőre lokalizálódó, granulomatosisus gyulladást utánzó lymphoproliferatív kórkép fejlődött ki. Az angiocentrikus lymphomatoid granulomatosis

reaktív T-sejtes infiltrációval és vasculitissel jellemezhető B-sejtes lymphoma. Extranodalis megjelenésű, a tüdő mellett érintheti a vesét, a májat, a bőrt és a központi idegrendszert. Szövettanilag a kiserek körül létrejövő nagy, atípusos B-sejtekből, macrophagokból, plazmasejtekből és reaktív T-sejtekből álló polimorf sejtproliferációval jellemezhető [86, 87]. Patogenezisében valószínűleg szerepe van az Epstein-Barr vírusnak, genomját ugyanis sikerült kimutatni a daganatsejtekből [88]. Betegünknel CHOP kemoterápiával sikerült komplett remissziót elérnünk, s a lymphoma azóta sem tért vissza, melyben szerepe lehet a rendszeresen alkalmazott immunglobulin-szubsztitúciónak is.

A malignus lymphomák, különösen ha van csontvelői érintettség is, önmagukban is immundeficiens állapotot idéznek elő, és ez újabb tumorok kifejlődésére hajlamosít. A CLL-hez társuló solid tumorokkal számos irodalmi tanulmány foglalkozik. Hisada és munkatársai 16367 CLL-es beteg dokumentációit tekintették át, közülük 1820 esetben (11 %) találtak szekunder malignoma megjelenésével [89]. Leggyakrabban a Kaposi-sarcoma, a melanoma malignum és a bronchuscarcinoma fordult elő. Hazánkban Jakó és munkatársai dolgozták fel gondozott, malignus hematológiai kórképekben szenvedő betegek anyagát. Tizenkét CLL-es betegnél találtak társuló solid tumort, legtöbbször cutan és légzőszervi daganatokkal szembesültek [90].

Esetünkben az idős férfibeteg anamnézisében 3 év alatt háromféle malignus kórkép – lymphoproliferatív, kötőszöveti és epithelialis eredetű malignus tumor – megjelenése szerepel. A kezdetben Rai I. stádiumú CLL több mint két éven keresztül nem igényelt kezelést, majd a betegség progressziója miatt kis dózisú chlorambucil terápiát indítottunk. Szinte ugyanebben az időben jelentek meg az alsó végtagon a Kaposi-sarcomára jellemző bőreltérések. A Kaposi-sarcoma (KS) időskori vagy klasszikus formája az esetek 1/3-ában lymphoproliferatív kórképekhez társuló, lassan progrediáló, csak igen ritkán metasztatizáló érdaganat. Patogenezisében a human herpesvirus-8 (HHV-8) etiológiai szerepe mellett

felmerül bizonyos angiogenezist stimuláló citokinek (IL-1, TNF- $\alpha$ ) túlprodukciója is [91, 92, 93]. Számos tanulmány felveti a kemoterápiás / immunszuppresszív kezelés kiváltó szerepét is, mások ezt vitatják [94]. Az immunszuppresszió mint patogenetikai tényező az epidémiés (AIDS-hez társult) és iatrogén Kaposi-sarcomában elfogadott, de a klasszikus KS-ben is feltételezett [91]. Esetünkben a chlorambucil terápia kezdete és a KS diagnosztizálása egybeesett, így ok-okozati összefüggés semmiképp sem feltételezhető. A Kaposi-sarcoma terápiájában elsősorban a lokális gyorselektron-besugárzás jön szóba. Harmadikként a beteg vizeleti panaszait okozó prostatatumor igazolódott. Ez magasan differenciált adenocarcinomának bizonyult és az alkalmazott hormonterápiára jól reagált. Mivel ez a fajta malignoma igen gyakran fordul elő idős férfibetegeknél és mai ismereteink szerint patogenezisében az immunstatusnak vajmi kevés szerepe van, társulása a CLL-lel leginkább az életkornak tulajdonítható.

A BALT-lymphoma egy igen ritka entitás, a WHO klasszifikáció szerint az extranodalis, marginális zóna altípusban tartozik. Maga a bronchus-asszociált lymphoid szövet a bronchusfalban elhelyezkedő, érett B-sejteket, immunglobulint termelő plazmasejteket és T-sejteket is magában foglaló immunkompetens nyiroktüszőket jelenti [95]. A BALT-ról először Bienenstock számolt be 1973-ban megjelent közleményében [96], de még mindig jóval kevesebbet tudunk róla, mint a gastrointestinalis rendszer nyirokszöveiről. Úgy tűnik tehát, hogy a BALT csak az élet egy bizonyos szakaszában (fiatal korban) van jelen, és később nincs központi szerepe a légúti immunvédekezésben [97]. Bizonyos patológiás körülmények közt azonban, mint például krónikus vagy rekurrens felső légúti infekciónál, dohányosok krónikus bronchitise esetén vagy krónikus hiperszenzitív pneumonitisben szenvedő betegeknél újra kifejlődik a légutakban, vagyis az ún. indukálható szövetféleségek közé tartozik [98, 99, 100, 101, 102]. Kifejlődését krónikus antigénstimulus illetve lokálisan termelődött interleukin-4 segítheti elő [103].

Bizonyos idő elteltével a bronchialis nyirokszövet akár hyperplasticussá is válhat, melynek több fokozatát is megkülönböztetjük. Follicularis hyperplasia esetén a légutak falán belül maradó multifokális nyiroksejt-proliferációkat figyelhetünk meg. Ha a sejtek egy vagy néhány nagyobb szoliter csomóba tömörülnek, nodularis lymphoid hyperplasiáról vagy pseudolymphomáról beszélünk. A diffúz jellegű hyperplasia lymphoid interstitialis pneumonitis kialakulásához vezet [104]. Mindezen típusok esetén a lymphoid sejtek szaporulata még poliklonális jellegű. Oligo- vagy monoklonális sejtproliferációt figyelhetünk meg a tüdő BALT-lymphomáiban [105]. A legtöbb tüdőben kifejlődő lymphoma mérsékelt malignitású B-sejtes tumor. A szövettani megjelenésük bizonyos mértékben különbözhet, de leginkább az alábbi sejtekkel jellemezhetők: szabálytalan maggal és halvány citoplazmával rendelkező, CD 20 sejtfelszíni markert hordozó kis lymphocyták (ún. centrocyta-szerű sejtek), plazmasejtek és elszórtan elhelyezkedő lymphoblastok. Ezen utóbbiak aránya igen fontos a betegség prognózisa szempontjából. Gyakran találkozunk reaktív jellegű germinális centrumokkal, mely differenciáldiagnosztikai nehézséget okoz [106, 107, 108]. Japán szerzők az IgV<sub>H</sub> gének klonális átrendeződéséről számolnak be, melyet valamennyi BALT-lymphomából származó tumorsejt esetén megfigyeltek [105].

Dolgozatomnak ebben a fejezetében négy beteg esetét ismertettem, akiket tüdő BALT-lymphoma miatt kezelünk, követünk. A non-Hodgkin lymphomák ezen típusa extrém ritka, a nemzetközi irodalomban is alig olvashatunk róla. Számomra is igen meglepő volt, amikor 2001 első felében csaknem egyidőben négy beteg is ugyanezen diagnózissal jelentkezett klinikánk hematológiai szakrendelésén. Az anamnéziseket áttekintve észrevehető, hogy korábban kettejüknél is autoimmun betegséget (Sjögrenszindrómát illetve myasthenia gravist) állapítottak meg, egy nőbeteget pedig tbc miatt kezeltek. Ezen krónikus gyulladáshoz vezető kórképek állandó antigénstimulust fenntartva, a tüdő

lymphoid sejtjeinek oligo-, majd monoklonális proliferációját okozhatták, mely végül lymphoma kialakulásához vezetett. A kivizsgálás kezdetén mindegyik betegnél tüdőtumor egyértelmű radiológiai jelei látszottak. Két betegünk esetében is rögtön radikális tüdőrezekciót végeztek, noha a diagnózis megállapításához a transthoracalis vagy transbronchialis biopszia is elegendő lett volna. A betegek közül senkinél nem észleltünk B tüneteket, kettejüknél a lymphoma kiterjedtsége II. stádiumú volt, egy esetben csontvelői érintettséget (IV. stádium), egy esetben rekesz alatti nyirokcsomókat észleltünk (III. stádium). Idősebb, társuló krónikus betegségekben szenvedő emberekről lévén szó, három esetben elsőként a jól tolerálható, de mégis hatékony CVP protokoll szerinti polikemoterápiát alkalmaztuk, az egyik betegnél ezt később anthracyclinnel egészítettük ki. A negyedik, nagyobb rizikójú, fiatalabb beteg esetén a kezelést egyből CHOP-val kezdtük, de itt is érintett mezős irradiációra volt szükség a komplett remisszió eléréséhez. Újabb érdekesség, hogy a négy beteg közül háromnál ismét szinte egyidőben következett be az első relapszus, s így kezelésüket folytatni kellett. Ezen adatok teljesen összhangban vannak a kis malignitású lymphomákra jellemzőkkel: viszonylag hosszú túlélés, de gyakori relapszusok. Nem meggyógyítható betegségről lévén szó, a kezelés során maximálisan törekedni kell a jó életminőség fenntartására, a mellékhatások kerülésére.

A non-Hodgkin lymphomák szövettani diagnózisa olykor nem könnyű, és létezik néhány ritka, lymphadenopathiával járó kórkép, melyek könnyen félrevezethetik a klinikust és a patológust is. A Rosai-Dorfman kór, vagy sinus histiocytosis masszív lymphadenomegáliával általában a fiatal felnőttek betegsége. Jellemző a kétoldali masszív nyirokcsomó-megnagyobbodás, melyet ritkábban, az esetek mintegy negyedében hőemelkedés, vagy láz is kísérhet. A laboreltérések között hypersedimentatio, enyhe anaemia, polyclonalis hypergammaglobulinaemia, hypoalbuminaemia és megfordult CD4/CD8 arány fordulhat elő [109, 110, 111, 112]. Az esetek mintegy 10%-ában

immunpatogenezisű kórképekkel társulhat, mint például autoimmun haemolyticus anaemia, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus vagy glomerulonephritisek. Az esetek 25-40%-ában extranodalis (bőr, csont, nyálmirigy, központi idegrendszer) manifesztáció is előfordulhat [113]. Etiológiája nem ismert, de az érintett szövetekben herpeszvírus fertőzés (Epstein-Barr vírus és humán herpeszvírus 6) kimutatható lehet [114]. A betegség spontán gyógyul az esetek mintegy felében, más esetekben huzamosabb ideig perzisztál lényegesebb progresszió, vagy regresszió nélkül. A nagy tumortömegegél bíró („bulky”), vagy szimptomatikus (pl. kompresziót okozó) léziót sebészileg el lehet távolítani. A radioterápia, vagy szisztémás kemoterápia kevésbé hatásos, de ha szükséges, szteroidok, vagy monokemoterápia (cyclophosphamid, vinca alkaloidák) alkalmazható lehet [110], ahogy ez esetünkben is történt. Szövettanilag az érintett nyirokcsomók sinusaiban óriási, speciális histiocyte sejtek jelennek meg, melyek bőséges cytoplasmájába érett, kis lymphocyták, vagy ritkábban egyéb sejt elemek (plasma sejtek, granulocyták) invaginálódnak. Az intracytoplasmaticusan megjelenő sejtek intaktak, nem mutatják degradáció jeleit. Ezt a jelenséget emperipolesisnek nevezik. A sokszor gigantikus kóros sejtek kerekded vesicularis maggal és prominens nucleolussal rendelkeznek. Immunfenotípusukra a histiocyte/macrophage antigének – CD11c, CD14, CD68 és CD163 – expresszióján túl a S-100 fehérje pozitívitás a jellemző. Egyes esetekben CD1a pozitívitás is jelentkezhet, többnyire focalisan, és ennek ellenére nincs közvetlen kapcsolat a Langerhans-sejt histiocytosisal [115].

A multicentrikus Castleman-betegség (MCB) generalizált lymphadenopathiával járó szisztémás atípusos lymphoproliferatív betegség [116], melynek reaktív, vagy neoplasticus volta a mai napig nem eldöntött kérdés. Bár morfológiailag hasonlít az unicentrikus Castleman- betegséghez, azzal semmilyen valódi patogenetikai kapcsolatot nem mutat. Az MCB tünetei közt gyakran fordul elő hepatosplenomegalia, láz, éjszakai

izzadás, fogyás és gyengeség. Az MCB sokkal gyakrabban fordul elő HIV fertőzés és Kaposi-sarcoma kapcsán, és ez vezetett az MCB és a HHV-8 fertőzés közötti kapcsolat felfedezéséhez. A HHV-8 a HIV fertőzésben kialakuló MCB esetekben mindig jelen van, míg a HIV negatív esetek 40-50%-ában mutatható ki [117]. A MCB kialakulásáért az interleukin-6 (IL-6) túltermelődése tehető felelőssé, ezért egyes szerzők az IL-6 szindróma, vagy az IL-6 lymphadenopathia elnevezést ajánlják. A HHV-8 pozitív esetekben egy virális IL-6 homológ fehérje játszik kulcsszerepet az MCB kialakulásában. A prognózis általában rossz, különösen a HIV fertőzés talaján jelentkező esetekben. A mortalitás ilyenkor elérheti a 85%-ot is 8-14 hónap átlagos túléléssel. Legtöbb beteg fulmináns fertőzés, vagy malignus daganat kifejlődése, különösen Kaposi-sarcoma és malignus lymphoma következtében hal meg. Utóbbiak kialakulásában is szerepet játszik a HHV-8 fertőzés [118]. Az MCB kezelése nem megoldott. Szteroid terápia, monokemoterápia, rezisztens esetekben cyclophosphamid alapú kombinált kemoterápia (CVP vagy CHOP), esetleg irradiáció jön szóba, ahogy ez az ismertetett esetünkben is történt. Mindazonáltal az egyes terápiás modalitások hatékonysága betegenként változik. Kórszövettanilag az érintett nyirokcsomókban az unicentrikus Castleman betegségben is észlelhető regresszíven transzformálódó atrophias, depletált nyiroktüszők láthatók szélesebb köpenyzónával, perforáló erekkel. A paracortexben plazmasejtes mezők jelennek meg, melyek akár immunglobulin könnyűlánc restrikciót is mutathatnak. Könnyűlánc restrikciót mutató plasmablastok szaporodhatnak fel a folliculusokban is. A MCB esetén a sinusok általában szélesen nyitottak.

A Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis spontán gyógyuló, leggyakrabban nőket érintő betegség [119, 120]. Gyakrabban figyelték meg távol-keletiekben, de más populációban is előfordul. Általában izolált nyirokcsomó-megnagyobbodás formájában jelentkezik, gyakran a nyakon, de ritkán generalizált is lehet és jelentős nagyságot (> 4cm) is elérhet



[109]. Az etiológiája ismeretlen, felvetették virális, illetve autoimmun eredetét. Utóbbi oka, hogy a szöveti kép átfedést mutat a lupusos lymphadenitissel. Egyesek szerint meg is felelhet SLE “forme fruste” formájának. Leginkább ismeretlen eredetű láz kivizsgálása során fedezik fel, és spontán, néhány hónap alatt tünetmentessé válik. Súlyos tünetek esetén szteroid terápia szóba jöhet. Kórszövettanilag az érintett nyirokcsomó corticalis és paracorticalis állományában foltos, vagy nagyobb összefolyó mezőkben karyorrhecticus törmelékben gazdag necrosisok jelenkeznek, amelyek széli részeiben indentált, vagy kerekded magvú aktivált histio-monocyter sejtek szaporodnak fel [121]. Immunhisztokémiailag e sejtek CD68 pozitívak és a korai stádiumban CD123 (interleukin-3 receptor alfa) pozitív plasmocytoid monocyták is megjelennek [122]. Patognomikus a granulocyták hiánya a necrosisban, de ennek kimutatása a myeloperoxidáz immunhisztokémiai kimutatásával nem lehetséges, a felszaporodó histiocyter sejtek focalis myeloperoxidáz expressziója miatt [123]. A granulocyták hiánya különítheti el a betegséget a lupusos, a bakteriális és néhány virális lymphadenitistől. A Kikuchi-lymphadenitis ismerete azért fontos, mert könnyen összetéveszthető lehet malignus lymphomával, vagy leukémiás nyirokcsomó infiltrációval.

Értekezésemnek ebben a fejezetében olyan betegségeket ismertettem, melyek az onkohematológiai gyakorlat során csak igen ritkán fordulnak elő. A non-Hodgkin lymphomáktól való elkülönítésük nem egyszerű, így a kivizsgálás során rendkívül fontos a kellő szakértelem és a megfelelő odafigyelés. Lényeges, hogy a lymphadenomegalia tünetével jelentkező beteget tapasztalt, onkohematológiai centrumban dolgozó hematológus lássa, hiszen az anamnesztikus adatok precíz felvétele és az alapos fizikális vizsgálat is perdöntő lehet a labor- és képalkotó vizsgálatok mellett. Ha a non-invazív vizsgálatok eredményei kétséget kizáróan benignus elváltozás (pl. infekció) mellett szólnak, akkor nem feltétlenül szükséges a nyirokcsomó-excisio, ám itt sem árt az

óvatosság, a beteg utánkövetése. Amennyiben malignus folyamat gyanúja áll fenn, akkor elengedhetetlen a biopsziás mintavétel. Mi magunk nem javasoljuk az aspirációs citológia módszerét, hiszen a finomtűvel csak kis mennyiségű és gyakran nem reprezentatív mintát sikerül csak a megnagyobbodott nyirokcsomóból nyerni. Így nem kapunk információt a nyirokcsomó szerkezetéről, kevés tumorsejtszám esetén (pl. Hodgkin-kór) pedig csak a reaktív lymphocytás infiltrációt látja a patológus – vagy még azt sem. Mindenképp szükséges a feltárásos vagy core biopszia, és az eltávolított nyirokcsomót gyakorlott, szakirányú hemato-patológushoz érdemes csak küldeni. A megfelelő centrumokban ugyanis a hagyományos festési eljárások mellett a speciális immunhisztokémiai vizsgálatok is elvégezhetők. A monoklonális (malignus) és a poliklonális (benignus) lymphoid sejtszaporulat elkülönítésében az immunglobulin- és a T-sejt receptor génátrendeződést vizsgáló molekuláris biológiai módszerek nyújtanak segítséget. A szövettani diagnózist mindig egyeztetni kell a klinikummal is, így elengedhetetlen az onkohematológus és a hemato-patológus kollégák jó szakmai kapcsolata, állandó konzultációja. Amennyiben a beteg általános állapota, egyéb leletei nincsenek összhangban a patológus által leírtakkal – itt elsősorban benignus szövettani eredményre gondolunk leromlott fizikai állapot, generalizált lymphadenomegalia ellenére -, úgy el kell végezni az újabb nyirokcsomó-biopsziát, esetleg másik régióból. Végül meg kell jegyeznünk, hogy minden perzisztáló lymphadenomegalia tünetével jelentkező beteget érdemes követni, még a benignus szövettani eredmény esetén is. A diagnózis mellett mindig a beteg klinikai állapota alapján határozzuk el, hogy kell-e és ha igen, milyen további diagnosztikus és terápiás beavatkozás.

A hepatitisvírusokkal kapcsolatos vizsgálatom az első hazai felmérés, mely együtt jeleníti meg a hepatitis B, C és G vírus fertőzöttséget a non-Hodgkin lymphomás betegek körében. A HCV és a lymphoproliferatív kórképek kapcsolatát tárgyaló irodalom

meglehetősen bőséges, a kilencvenes évek közepe óta számos tanulmány jelent meg ebben a témában [124,125]. Megállapítható, hogy a HCV fertőzöttség prevalenciája az átlag populációban országonként különböző: Nyugat-Európában és Észak-Amerikában kisebb (1 % alatt), míg Dél-Európában és Ázsiában nagyobb (2-5 %). Ennek megfelelően az átfertőzöttség az NHL-es betegek körében is viszonylag nagy változékonyságot mutat (1-30 %). Régiókból romániai és olaszországi adatok ismertek: Cucianu és mtsai ELISA módszerrel 29,5 %-os HCV-antitest pozitivitást [126], míg Luppi és mtsai PCR-módszerrel mérsékelt malignitású NHL-es betegek körében 50 %-os (!) pozitivitást észleltek [127]. Az utóbbi években jelentek meg olyan összefoglaló jellegű munkák, melyek a sporadikus esettanulmányok eredményeit összesítették [32, 128]. Így több ország adatait áttekintve megállapítható volt, hogy NHL-es betegeknél a HCV-infekció aránya átlagosan 20 %, bizonyos indolens szövettani altípusoknál (krónikus lymphoid leukaemia, MALT-lymphoma, follicularis grade I, myeloma multiplex) pedig még ennél is nagyobb. Ezen utóbbi adat magyarázható azzal, hogy a mérsékelt malignitású lymphomák miatt gondozott betegek általában idősebbek, és a kezelés kapcsán már számos alkalommal szorultak transzfúzióra még azelőtt, hogy a vérkészítmények HCV-szűrése általánossá vált volna. Magyarországon B-sejtes NHL miatt gondozott betegeket vizsgálva Gasztonyi és mtsai [129] PCR-ral 23,8 %-os fertőzöttséget, míg Szerafin és mtsai [130] ELISA módszerrel 4 %-os HCV-szeropozitivitást találtak. B- és T-sejtes lymphomában szenvedőket egyaránt vizsgálva, betegeink körében a PCR-ral talált 10 %-os előfordulási gyakoriság a többi tanulmány adataihoz képest valamelyest kisebbnek mondható, de így is szignifikánsan nagyobb, mint az egészséges véradók körében [131]. Figyelemre méltó még, hogy az agresszív NHL-es betegeknél nagyobb HCV-fertőzöttséget (14,7 %) találtam, mind a mérsékelt malignitású szövettani altípusokba tartozók esetén (8,8 %).

A hepatitis G vírus előfordulási gyakorisága ugyancsak nagy változékonyságot mutat országonként, átlagosan 1 % körül van. E rejtélyes kórokozó és a non-Hodgkin lymphoma kapcsolatát tárgyaló tanulmányok száma jóval kevesebb, összességében a HGV-infekció aránya az NHL-es betegek körében 7-28 % közötti, a fiatal agresszív szövettani altípusba tartozó betegek esetén gyakoribb [132, 133, 134]. HCV és HGV infekciót egyaránt vizsgáltak Ellenrieder és mtsai [135] valamint Giannoulis és mtsai [136] non-Hodgkin lymphomás, míg Keresztes és mtsai [137] Hodgkin-kóros betegeknél. Az általam megfigyelt 10 %-os HGV fertőzöttség a többi felmérés eredményéhez képest kisebb, de csaknem szignifikánsan, kétszer nagyobb, mint az egészséges véradók körében [138]. Megjegyzendő még, hogy tizenkét T-sejtes beteg közül kettőt is HGV-pozitívnak találtam.

Számos tanulmány mutatott ki összefüggést a hepatitis B fertőzöttségre utaló HbsAg-hordozó állapot és a lymphomák között [35, 126]. Magyarországon Gasztonyi és mtsai 42 NHL-es beteg közt nem találtak HbsAg-hordozót [129], míg Szerafin és mtsai 2 %-os pozitivitást észlelt [130]. HBV-fertőzöttséget én is mindössze egy beteg esetén (1,25 %) tudtam kimutatni, ez a romániai adatokhoz képest (30,8 %) mindenképp kedvezőbb, de a véradókhoz hasonlítva valamelyest nagyobb arány [27].

Áttekintettem a betegek transzfúziós anamnézisének is, mint a hepatitis-fertőzések egyik fő rizikófaktorát. A HCV-pozitív betegek közül egy, a HGV-pozitívak közül öt részesült transzfúzióban, valamennyien 1992 után. Ez az adat azért lehet lényeges, mert Magyarországon a vérkészítményeket 1992 óta szűrik HCV-re, de HGV-vizsgálat rutinszerűen nem történik. A más tanulmányokban közölt adatokhoz képest észlelt viszonylag kis HCV-fertőzöttség a mi lymphomás betegeink körében talán magyarázható azzal is, hogy a vizsgált populációban nem szerepelt olyan egyén, aki 1992 előtt kapott volna transzfúziót.

Ezen eredmények alátámasztani látszanak azt a feltételezést, hogy a hepatitisvírusoknak (HCV, HGV, HBV) nem önállóan, egyéb ismert vagy vélt etiológiai tényezőkkel együtt esetleg szerepe lehet a non-Hodgkin lymphomák patogenezisében. Mindenképp érdemes az NHL-es betegek körében a fertőzöttséget szűrni az esetleges szövődmények (cirrhosis, súlyos májelégtelenség) megelőzése céljából is.

A malignus kórképekben, így a lymphomákban szenvedő betegek prognózisa szempontjából alapvetően fontos, hogy immunrendszerük hogyan képes felismerni a kóros sejteket, tud-e védekezni ellenük, és milyen mértékben képes elpusztítani vagy eliminálni azokat. A tumorelles védekező mechanizmusok közül talán a legjelentősebb a T-sejtes immunválasz. Napjainkban lehetőség van már arra, hogy laboratóriumi módszerekkel meghatározzuk, a daganatos beteg vérében milyen arányban vannak jelen az antitumor immunválaszban résztvevő aktivált T-sejtek. Vizsgálataimmal kimutattam, hogy a kezeletlen non-Hodgkin lymphomás betegek vérében szignifikánsan nagyobb a CD3+/HLA-DR+ sejtek aránya az egészséges kontroll populációhoz viszonyítva, illetve ez az arány a kezelés során szignifikánsan nő, majd a kemoterápia befejeztével lecsökken. A CD3+/CD69+ sejtek esetén szignifikáns eltéréseket nem regisztráltam. Összehasonlítottam a CD3+/HLA-DR+ sejtek arányát a kezelést követő egy éven belül remisszióban maradt és a visszaesett betegek között, és azt találtuk, hogy a progressziót mutató csoportban szignifikánsan nagyobb volt az aktivált lymphocyták száma.

Sejtaktiváció esetén a T-lymphocyták számos antigént expresszálnak a felszínükön, a legismertebbek ezek közül a CD25, a CD71, a CD38, valamint az általunk vizsgált két marker: a CD 69 és a HLA-DR [139, 140, 141, 142]. A CD69 a C típusú lektinek közé tartozik, szerkezetileg két diszulfidhíddal összekötött homodimerből áll [143, 144]. In vitro kísérletek tanúsága szerint korai aktivációs markernek tekintendő, mitogénnel történő stimulációt követő 3 órán belül a lymphocyták 15 %-ának felszínén már jelen van, az

expresszió csúcspontja a 6. napon van [139]. A HLA-DR az MHC II. családba tartozó hisztokompatibilitási antigén, négy doménből ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ) épül fel [145]. Késői aktivációs marker, az expresszió csúcsa a mitogénnel való stimuláció utáni 8. napra esik, de ezt követően is viszonylag magas marad a HLA-DR+ T-sejtek aránya [139]. Mindkét antigén összefügg az életkorral is: idősebbek vérében általában alacsonyabb a CD3+/HLA-DR+ és CD3+/CD69+ lymphocyták aránya, mint fiataloknál [146]. Az, hogy vizsgálataink során a CD69+ sejtek száma nem változott szignifikánsan a lymphomás betegek vérében, talán épp a marker korai jellegének és az expresszió viszonylag gyors lecsengésének köszönhető. Az aktivált T-sejt arányt jelentősen befolyásolják a szervezetet megtámadó kórokozók, nem véletlen, hogy a kezelés időszakában fertőzések kórképben szenvedő betegeket kizártuk a vizsgálatból.

Korábbi tanulmányok lymphomás betegek nyirokcsomó-mintáiban vizsgálták az aktivált T-sejteket. Az eredmények meglehetősen ellentmondóak voltak. Az egyik munkacsoport adatai alapján a granzyme B-t expresszáló citotoxikus T-sejtek magas aránya rosszabb prognózist sejtet [147]. Más vélemények szerint azon betegek esetén jobb a terápiára adott válasz, ahol a nyirokcsomóban nagy számú CD4+/HLA-DR+ és CD4+/CD45-RO+ aktivált memória T-sejt van jelen [148, 149].

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 kezelt 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. Azt is mondhatnánk, hogy a citosztatikus

kezelés közvetve stimulálja az immunválasz bizonyos effektor mechanizmusait, így az aktivált T-sejtek működését is. A 6. ábrán bemutatott HLA-DR+ sejtarány-emelkedés talán ezzel a jelenséggel magyarázható. Azt természetesen nem állítjuk, hogy a kemoterápia *sui generis* immunstimuláló hatású, hiszen a citosztatikumok csaknem mindegyike jelentős csontvelő-depletiót okoz, hanem finom, de a tumorelles védekezés szempontjából mégis fontos egyensúly-eltolódások következhetnek be az effektor mechanizmusok működésében.

A legizgalmasabb megfigyelésünk mégis talán a 7. ábrán feltüntetett szignifikáns eltérés. A kezelést követő vérvétel során mindenkinél feltételeztük, hogy remisszióban van (CR vagy jó PR), de mint később kiderült, a betegek csaknem fele, 21 fő, egy éven belül visszaesett. Ezen csoportban a HLA-DR+ aktivált T-sejtek aránya szignifikánsan magasabb volt, s ez az immunrendszer „készenléti” állapotára utalt. Valószínűsíthető, hogy a betegek szervezetében a terápiát követően is maradtak még daganatsejtek, melyek osztódásukkal egy éven belül kimutatható, relapsust jelző lymphomaszövetet hoztak létre. Kezdetben ez a minimális tumormennyiség a hagyományos staging vizsgálat során alkalmazott fizikális és képalkotó vizsgálatokkal nem volt kimutatható, egyedül a magas aktivált T-sejt arány utalhatott a jelenlétére. Nagyobb esetszámmal végzett vizsgálatok illetve hosszabb ideig tartó követés fog majd választ adni arra, hogy az aktivált T-sejtek vizsgálata a későbbiekben alkalmas lesz-e a lymphomás betegek immunvédekezésének, prognózisának meghatározása szempontjából, valamint megfelelő paraméter-e a minimális reziduális betegség előrejelzésére.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám eredményeit és az új megállapításokat a következőkben foglalom össze:

1. Nagy számú NHL-es betegpopuláción (421 fő) vizsgálva a társuló autoimmun kórképek előfordulási gyakoriságát, azt 7,6 %-osnak találtam, mely másfélszer-kétszer nagyobb, mint a teljes lakosság körében. A leggyakoribb társuló autoimmun betegségnek a Sjögren-szindrómát találtam.
2. Felnőttkori immunhiányban szenvedő beteg esete kapcsán értekeztem az immundeficienciákhoz társuló non-Hodgkin lymphomákról, bemutattam egy ritkán előforduló kórkép, az angiocentrikus lymphomatoid granulomatosis sajátosságait. CLL-es betegünknel a társuló szekunder malignomákat – Kaposi-sarcoma, prostatatumor – mutattam be, melyek kialakulásában szerepe lehet az alapbetegség által előidézett immunhiányos állapotnak.
3. Magyarországon elsőként írtam le az igen ritka, az irodalomban csak elvétve említett extranodalis, marginális zóna csoportba tartozó kórkép, a tüdő BALT-lymphoma klinikumával és kezelésével szerzett tapasztalatokat. Megállapítottam, hogy a betegség kifejlődésében szerepe lehet bizonyos krónikus antigénstimulusoknak, a lefolyását tekintve pedig hasonlít a többi mérsékelt malignitású NHL-hez.
4. Jellemeztem három lymphadenomegáliával járó ritka kórképet: a Rosai-Dorfman-kórt, a Castleman-betegséget és a Kikuchi-betegséget. Esetismertetések kapcsán hívtam fel a figyelmet az NHL-től való elkülönítés nehézségeire, a klinikus és a hisztopatológus jó együttműködésének szükségességére.



5. Felmértem az NHL-es betegeink körében előforduló hepatitis B, C és G vírus infekciókat. Megállapítottam, hogy a HCV-fertőzöttség szignifikánsan, míg a HGV-fertőzés aránya a nem szignifikáns mértékben nagyobb, mint az egészséges kontroll populáció esetén. Más nemzetközi és hazai tanulmányok eredményeivel összehangban felvethető, hogy a HCV-nek és esetleg a HGV-nek is, más tényezőkkel együtt, szerepe lehet a non-Hodgkin lymphomák patogenezisében.
6. NHL-es betegek vérében aktivált T-sejteket vizsgálva igazoltam, hogy kezeletlen betegeknél a CD3+/HLA-DR+ sejtek aránya szignifikánsan nagyobb, mint az egészséges kontroll populáció esetén. A kemoterápia félidejében ez az arány szignifikáns mértékben nő, majd a kezelés befejezése után lecsökken. A komplett remisszió elérésekor a CD3+/HLA-DR+ T-lymphocyták aránya azon betegeknél szignifikánsan nagyobb, akik egy éven belül visszaestek, mint akik egy év múlva is remisszióban maradtak. A CD3+/CD69+ aktivált T-sejteket vizsgálva ilyen összefüggéseket nem találtam. Felvettem, hogy a CD3+/HLA-DR+ aktivált T-sejtek in vivo követéses vizsgálata alkalmas lehet a betegek prognózisának megállapítására.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

E helyen szeretném köszönetemet kifejezni azoknak, akik lehetővé tették és segítették, hogy egyetemi doktori értekezésem elkészüljön.

Mindenekelőtt őszinte köszönetet mondok témavezetőmnek, Illés Árpád tanár úrnak, aki mint egyik első osztályvezetőm, megszeretette velem a klinikai hematológiát, rávezetett a precíz, szorgalmas munkavégzésre mind a klinikai, mind a tudományos munka területén. Kitartó és folyamatos ösztökélése nélkülözhetetlen volt ahhoz, hogy közleményeim és a doktori értekezésem elkészüljenek.

Hálás köszönet illeti kollégámat és barátomat, Gergely Lajost, aki klinikánkon a non-Hodgkin lymphomás betegek gondozó orvosa. Az ő önzetlen segítsége, baráti tanácsai kellettek mindig ahhoz, hogy tudományos munkám rendben haladjon.

Megköszönöm a III. Belklinika első, alapító igazgatójának, Szegedi Gyula professzor úrnak, hogy végzésem után az általa vezetett intézménybe felvett, szakmai és tudományos fejlődésemet segítette és figyelemmel kísérte.

Köszönetet mondok munkahelyem korábbi illetve jelenlegi megbízott igazgatóinak, Bakó Gyula professzor úrnak illetve Zeher Margit professzor asszonynak, hogy levelező PhD programba való bekerülesemet és a doktori értekezésem megírását támogatták.

Hálás vagyok cikkeim társszerzőinek, minden jelenlegi és volt munkatársamnak, akikkel a kialakult harmonikus munkakapcsolat hozzájárult értekezésem elkészítéséhez.

Hodosi Katalinnak az ábrák szerkesztéséért, az értekezés végső formába öntéséért vagyok hálás.

Legvégül a családomnak, Feleségemnek és két kisfiamnak mondok köszönetet, hogy szeretetükkel végig mellettem álltak.

## IRODALOM

1. Rappaport H et al: Follicular lymphoma: A reexamination of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956;9: 792.
2. Lennert K et al: Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomas. *Br J Cancer* 1975; 31 (suppl 2): 19-43.
3. Lukes RJ, Collins RD: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34: 1488-1503.
4. Rosenberg SA, Berard CW, Brown BW Jr et al: National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 42: 2112-2135.
5. Lennert K: Morphology and classification of malignant lymphomas and so-called reticuloses. *Acta Neuropathol* 1975; (suppl. 6): 1-16.
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
7. 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.
8. Devesa SS, Fears T: Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5432-5440.
9. Pálóczi K, Krasznai G, Nemes Z és mtsai: Non-Hodgkin lymphomás betegek retrospektív klinikai elemzése (1965-1985). *Orv Hetil* 1988; 129: 2295-2302.
10. Palackdharry CS: The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: Why the increased incidence? *Oncology* 1994; 8: 67-73.

11. Hartge P, Devesa SS: Quantification of the impact of known risk factors on time trends in non-Hodgkin's lymphoma incidence. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5566-5569.
12. Linet MS, Pottern LM: Familial aggregation of haematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5468-5473.
13. Abbondazo SL, Irey NS, Frizzera G: Dilantin-associated lymphadenopathy. Spectrum of histopathologic patterns. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 675-686.
14. Scherr PA, Hutchison GB, Neiman RS: Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5503-5509.
15. Purtilo DT, Stevenson M: Lymphotropic viruses as etiologic agents of lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin North Am* 1991; 5: 901.
16. Joske D, Knecht H: Epstein-Barr virus in lymphomas: a review. *Blood Rev.* 1993; 7: 215-222.
17. List AF: Lymphoproliferative diseases in immunocompromised hosts: The role of Epstein-Barr virus. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1673.
18. Young L: Expression of Epstein-Barr virus transformation-associated genes in tissues of patients with ENV lymphoproliferative disease. *N Eng J Med* 1989; 321: 1080.
19. Franchini G: Molecular mechanisms of human T-cell leukaemia / lymphotropic virus type I infection. *Blood* 1995; 86: 3619-3639.
20. Alexandre C, Verrier B: Four regulatory elements in the human c-fos promoter mediate transactivation by HTLV-I Tax protein. *Oncogene* 1991; 6: 543.
21. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A: High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834-835.
22. Ambinder R: Infection and lymphoma. *N Engl J Med* 2003; 84: 277-312.

23. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L: Helicobacter infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-1271.
24. Kalyanaraman VS et al: A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukaemia. *Science* 1982; 218: 517.
25. Salahuddin SZ et al: Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986; 234: 596.
26. Caserman E, Chang Y, Moore PS: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequence in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 1186-1191.
27. Pár A, Telegdy L, Gógl Á, Müller É: Krónikus vírushepatitisek interferon kezelése Magyarországon: 5 éves tapasztalatok. Multicentrikus tanulmány. *Orv Hetil* 1999; 140: 1227-1233.
28. Munon SJ, Alter HJ, Nakatsuyi J et al: The significance of hepatitis G virus in serum of patients with sporadic fulminant and subfulminant hepatitis of unknown etiology. *Blood* 1999; 94: 1460-1464.
29. Kleinman S: Hepatitis G virus biology, epidemiology and clinical manifestations: Implications for blood safety. *Transfus Med Rev* 2001; 15: 201-212.
30. Lefrère JJ, Loiseau P, Maury J. et al: Natural history of GBV-C / hepatitis G virus infection through the following of GBV-C / hepatitis G virus-infected blood donors and recipients studied by RNA polymerase chain reaction and anti-E2 serology. *Blood* 1997; 90: 3776-3790.
31. Nemesánszky E, Csepregi A, Horányi M: A hepatitis G / GB-C vírus (újabb fejezet a hepatotrop víruscsalád történetében). *Magy Belorv Arch* 1997; 50: 17-22.
32. Negr E, Little DA, Boiocchi M et al: B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systemic review. *Int J Cancer* 2004; 111: 1-8.

33. Silvestri F, Bacarani M: Hepatitis C virus-related lymphomas. *Br J Haematol* 1997; 99: 475-480.
34. Zigneno AL, Brechot C: Extrahepatic manifestations of HCV infections: facts and controversies. *Review J Hepatol* 1999; 31: 369-376.
35. Olatunji PO, Okpala IE, Sorunmu MA: Hepatitis B surface antigenaemia in patients with malignant lymphoproliferative disorders. *J Exp Clin Med* 1991; 16: 171-173.
36. Louie S et al: Immunodeficiency and the pathogenesis on non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1980; 7: 267.
37. Filipovich AH, Matur A, Kamat D et al: Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5465-5467.
38. Waldmann TA, Misiti J, Nelson DL et al: Ataxia-teleangiectasia: A multisystem hereditary disease with immunodeficiency, impaired organ maturation, x-ray hypersensitivity and a high incidence of neoplasia. *Ann Intern Med* 1983; 99: 367-379.
39. Filipovich AH et al: The immunodeficiency cancer registry. A research source. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9: 183.
40. Sayos J et al: The X-linked lymphoproliferative disease gene product SAP regulated signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 1998; 395: 462.
41. Hoover RN: Lymphoma risks in populations with altered immunity – a search for mechanism. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5477-5478.
42. Penn I: Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 431-445.
43. Wu TT, Swerdlow S, Locker J et al: Pathologic analysis of recurrent posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplant Proc* 1995; 27: 1193-1194.

44. Levine AM: Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma (review). *Blood* 1992; 80: 8-20.
45. Wang CY, Snow JL, Daniel Su WP: Lymphoma-associated with human immunodeficiency virus infection (review). *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 665-672.
46. Isaacson PG: Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1990; 16: 617
47. Isaacson PG, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410.
48. Schmid U et al: Development of malignant lymphoma in myoepithelial sialoadenitis (Sjögren's syndrome). *Virchows Arch* 1982; 395: 11.
49. Anaya JM, McGuff HS, Banks PM et al: Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. *Sem Arthr Rheumatism* 1996; 25: 337-346.
50. Quintana PG, Kapadia SB, Bahler DW et al: Salivary gland lymphoid infiltrates associated with lymphoepithelial lesions: a clinicopathologic, immunophenotypic and genotypic study. *Human Pathol* 1997; 28: 850-861.
51. Talal N, Sokoloff L, Barth WF: Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma, „pseudolymphoma”, macroglobulinaemia). *Am J Med* 1967; 43: 50-65
52. Pavlidis NA, Drosos A, Papadimitriou C et al: Lymphoma in Sjögren's syndrome. *Med Pediatric Oncol* 1992; 20: 279-283.
53. Limpens J, De Jong D, Van Krieken JHJM et al: Bcl-2/JH rearrangements in benign lymphoid tissues with follicular hyperplasia. *Oncogene* 1991; 6: 2271-2275.
54. Price CGA, Tuszynski SM, Murdoch SJ et al: Detection of additional JH/bcl-2 translocations in follicular lymphoma. *Leukemia* 1991; 5: 548-554.

55. Holm LE et al: Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312: 601.
56. Hyjek E, Isaacson PG: Primary B-cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1315.
57. Fasano A, Catassi C: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.
58. Bagdi E, Diss TC, Munson P et al: Mucosal intraepithelial lymphocytes in enteropathy associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood* 1999; 94: 260-264.
59. Mellekjaer, Andersen V, Linet MS et al: Non Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 761-768.
60. Greenstein AJ et al: Lymphoma in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1992; 69: 1119.
61. Vánca A, Ponyi A, Constantin T és mtsai: Dermatomyositishez társuló, késői megjelenésű extranodalis follicularis lymphoma. *LAM* 2004; 14: 489-493.
62. Gridley G, McLaughlin JK, Ekbohm A et al: Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 307-311.
63. Rieux-Laucat F, Blachère S, Danielan S et al: Lymphoproliferative syndrome with autoimmunity: a possible genetic basis for dominant expression of the clinical manifestations. *Blood* 1999; 94: 2575-2582.
64. Sneller MC, Strauss SE, Jaffe ES et al: A novel lymphoproliferative / autoimmune syndrome resembling murine *lpr / gld* disease. *J Clin Invest* 1992; 90: 334-348.
65. Rieux-Laucat F, Le Delst F, Hivroz C et al: Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* 1995; 268: 1347-1349.



66. Drappa J, Vaishnav AK, Sullivan KE et al: Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited disorder associated with autoimmunity. *N Engl J Med* 1996; 335: 1643-1649.
67. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM et al: The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001; 98: 194-200.
68. Hellström I, Hellström KE: Tumor immunology: an overview. *Ann NY Acad Sci* 1993; 690: 24.
69. Greiner TC, Medeiros LJ, Jaffe ES: Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1995; 75: 370-380.
70. Carbone PP et al: Report of the Committee on Hodgkin's disease Staging. *Cancer Res* 1971; 31: 1860.
71. Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F et al: Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1343-1348.
72. Brown JR, Skarin AT: Clinical mimics of lymphoma. *Oncologist* 2004; 9: 406-416.
73. Chau I, Kelleher MT, Cunningham D et al. Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *Br J Cancer* 2003; 88: 354-361.
74. Vose JM, Chiu BCH, Cheson BD et al: Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology* 2002; 241-262.
75. Hagiwara E, Klinman DM: Abnormalities in cytokine production and responsiveness in autoimmune disease. In: Snapper CM (ed): *Cytokine regulation of humoral immunity*. Wiley and Sons, Chichester, 409-430.
76. Jonsson V, Wiik A, Hou-Jensen K et al: Autoimmunity and extranodal lymphocytic infiltrates in lymphoproliferative disorders. *J Intern Med* 1999; 245: 277-286.

77. Guyomard S, Salles G, Coudurier M et al: Prevalence and pattern of antinuclear autoantibodies in 347 patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 123: 90-99.
78. Hermaszewski RA, Webster AD: Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86: 31-42.
79. North ME, Spickett GP, Allsop J et al: Defective DNA synthesis by T-cells in acquired common variable hypogammaglobulinaemia on stimulation with mitogens. *Clin Exp Immunol* 1989; 76: 19-23
80. Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL et al: Peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency produce reduced levels of interleukin-4, interleukin-2 and interferon-gamma but proliferate normally upon activation with mitogens. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 334-40.
81. Sneller MC, Strober W, Eisenstein E et al: New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Int Med* 1993; 118: 720-730.
82. Spickett GP, Farrant J, North ME et al: Common variable immunodeficiency: How many diseases? *Immunol Today* 1997; 18: 325-28.
83. Aukrust P, Lien E, Kristofferson AK et al: Persistent activation of the tumor necrosis factor system in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency – possible immunologic and clinical consequences. *Blood* 1996; 87: 674-81.
84. Washington K, Stenzel TT, Buckley RH: Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Am J Pathol* 1996; 20: 1240-52.
85. Cunningham-Rundles C, Bodian C: Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.

86. Jaffe ES, Wilson WH: Lymphomatoid granulomatosis: pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv* 1997; 30: 233-48.
87. Taniere P, Thivolet-Bejui F, Vitrey D et al: Lymphomatoid granulomatosis – a report on four cases: evidence for B phenotype of the tumoral cells. *Eur Respir J* 1998; 12: 102-6.
88. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC et al: Lymphomatoid granulomatosis: evidence that some cases represent Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma. *Histopathology* 1996; 29: 317-24.
89. Hisada M, Biggar RJ, Greene MH et al: Solid tumors after chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 2001; 98: 1979-1981.
90. Jakó J, Nagy P, Dauda Gy és mtsai: Malignus hematológiai kórképek és carcinoma társulása. *Orv Hetilap* 1994; 47: 2585-2590.
91. Fossati S, Boneschi V, Ferrucci S et al: Human immunodeficiency negative Kaposi-sarcoma and lymphoproliferative disorders. *Cancer* 1999; 85: 1611-1615.
92. Levi F, Randimbison L, Te VC et al: Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemia and skin cancers. *Br J Cancer* 1996; 74: 1847-1850.
93. Wijermans PW, Van Groningen K, Van Royen EA et al: Kaposi's sarcoma in an HIV-negative CLL-patient as the cause of thrombocytopenia. *Ann Hematol* 1994; 68: 307-310.
94. Greene MH, Hoover RN, Fraumeni JF: Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia – a possible immunological mechanism. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 337-340.
95. Sminia T, van der Brugge-Gamelkoorn GJ, Jeurissen SH: Structure and function of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). *Crit Rev Immunol* 1989; 9: 119-150.

96. Bienenstock J, Johnston N, Perey DYE: Bronchial lymphoid tissue: 1. Morphologic characteristics. *Lab Invest* 1973; 28: 686-692.
97. Pabst R: Is BALT a major component of the human lung immune system? *Immunol Today* 1992; 13: 119-122.
98. Meuwissen HJ, Hussain M: Bronchus-associated lymphoid tissue in human lung: correlation of hyperplasia with chronic pulmonary disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 23: 548-561.
99. Orchard TR, Eraut CD, Davison AG: Non-Hodgin's lymphoma arising on cryptogenic fibrosin alveolitis. *Thorax* 1998; 53: 228-229.
100. Pabst R, Gehrke I: Is the bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) an integral structure of the lung in normal mammals, including humans? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 131-135.
101. Richmond I, Pritchard GE, Aschcroft T et al: Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in human lung: its distribution in smokers and non-smokers. *Thorax* 1993; 48: 1130-1134.
102. Suda T, Chida K, Hayakawa H et al: Development of bronchus-associated lymphoid tissue in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1999; 115: 357-363.
103. Sato A: Basic and clinical aspects of bronchus-associated lymphoid tissue. *Nihon-Kokyuki-Gakkai-Zasshi*. 2000; 38: 3-11. (abstract)
104. Koss MN: Pulmonary lymphoid disorders. *Semin Diagn Pathol* 1995; 12: 158-171.
105. Kurosu K, Yumoto N, Taniguchi M et al: Third complementarity determining region sequence analysis of low-grade bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma: genotypic analysis reveals heterogeneity in maturation. *Lab Invest* 1996; 74: 609-616.

106. Goldman A, Bedolla G, Gebrail F, Cualing H: Bronchus associated lymphoid tissue lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 115-116.
107. Schmitt-Graff A, Raff T, Rahn W et al: Primary pulmonary B-cell lymphoma of the MALT-type. *Pathologe* 1995; 16: 328-335.
108. Kurosu K, Yumoto N, Furukawa M, Kuriyama T, Mikata A: Low-grade pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with or without intraclonal variation. *Am. J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1613-1619.
109. Chan JCK, Tsang WYW: Uncommon syndromes of reactive lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993; 20:648-657.
110. Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P et al.: Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Semin Diagn Pathol* 1990; 7:74-82.
111. Rosai J, Dorfman RF: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969; 87:63-70.
112. Rosai J, Dorfman RF: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: A pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases. *Cancer* 1972; 30: 1174-1188.
113. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 19-73.
114. Levine PH, Jahan N, Murari P et al.: Detection of human herpesvirus 6 in tissues involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *J Infect Dis* 1992; 166: 291-295.
115. Eisen RN, Buckley PJ, Rosai J: Immunophenotypic characterization of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case and literature review. *Am J Hematol* 2002; 69: 67-71.

116. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL et al: Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 86-90.
117. Solier J, Grollet L, Oksenhendler E et al: Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86: 1276-1280.
118. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L et al: High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* 2002; 99: 2331-2336.
119. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K: Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: A new clinicopathologic agent. *Naika* 1972; 20: 920-927.
120. Lin HC, Su CY, Huang CC et al.: Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 2003; 128:650-653.
121. Pileri S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K: Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch Pathol Anat* 1982, 395: 257-271.
122. Facchetti F, de Wolf Peeters C, van den Oord JJ et al: Plasmacytoid monocytes (so-called plasmacytoid T-cells) in Kikuchi's lymphadenitis. An immunohistologic study. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 42-50.
123. Pileri SA, Facchetti F, Ascani S et al: Myeloperoxidase expression by histiocytes in Kikuchi's and Kikuchi-like lymphadenopathy. *Am J Pathol* 2001; 159: 915-924.
124. King PD, Wilkes JD, Diaz-Arias AA: Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lab Haematol* 1998; 20: 107-110.
125. McOmber Morton L, Engels EA, Holford TR et al: Hepatitis C and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study among Connecticut women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 425-430.
126. Cucuianu A, Patiu M, Duma M et al: Hepatitis B and C virus infection in romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br J Hematol* 1999; 107: 353-356.

127. Luppi M, Longo G, Ferrari MG et al: Additional neoplasms and HCV infection in low-grade lymphoma of MALT-type. *Br J Hematol* 1996; 94: 373-375.
128. Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR et al: Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study. *Int J Cancer* 2004; 111: 76-80
129. Gasztonyi B, Pár A, Szomor Á, Nagy Á és mtsai: A hepatitis C vírus-infekció és B-sejtes non-Hodgkin lymphoma. *Orv Hetil* 2000; 141: 2649-2651.
130. Szerafin L, Jakó J: Hepatitis B és C vírus fertőzöttség gyakorisága B-sejtes non-Hodgkin lymphomákban. *Magy Belorv Arch* 2003; 56: 163-166.
131. Barna TK, Ozsvár Zs, Szendrényi V és mtsai: Hepatitis C-vírus ellenanyag előfordulása véradók szérumában. *Orv Hetil* 1996; 10: 507-511.
132. De Renzo A, Persico E, De Marino F et al: High prevalence of hepatitis G virus-infection in Hodgkin's disease and B-cell lymphoproliferative disorders, absence of correlation with hepatitis C infection. *Haematologica* 2002; 87: 714-718.
133. Keenan RD, Harrison P, Joffre L et al: Hepatitis G virus (HGV) and lymphoproliferative disorders. *Br J Haemat* 1997; 99: 710.
134. Minton J, Iqbal A, Eskiturk A et al: Hepatitis G virus infection in lymphoma and in blood donors. *J Clin Pathol* 1998; 51: 676-678.
135. Ellenrieder V, Waldenbach H, Frickhofen N et al: HCV and HGV in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol* 1998; 28: 34-39.
136. Giannoulis E, Economopoulos T, Mandraveli K et al: The prevalence of hepatitis B and hepatitis C infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphomas in Greece: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Acta Haematol* 2004; 112: 189-193.
137. Keresztes K, Miltényi Zs, Takács M és mtsai: Hepatitis C és G vírus infekció Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Belorv Arch* 2002; 55: 139-144.

138. Szabó A, Hemann U, Müller V és mtsai: Hepatitis G vírus infekció vesetranszplantált és dializált gyermek és felnőtt betegekben. *Orv Hetil* 1999; 140: 1619-1623.
139. Caruso A, Licenziati S, Corulli M et al.: Flow cytometric analysis of activation markers on stimulated T-cells and their correlation with cell proliferation. *Cytometry* 1997; 27: 71-76.
140. Cebrian M, Yague E, Rincon M et al: Triggering of T-cell proliferation through AIM, an activation inducer molecule expressed on activated human lymphocytes. *J Exp Med*, 1988; 168: 1621-1637.
141. Corradin G, Etlinger HM, Chiller JM: Lymphocyte specific T-cell dependent proliferative response with lymph node cells from primed mice. *J Immunol* 1977; 119: 1048-1053.
142. Nakamura S, Sung SSJ, Bjorndahl JM et al: Human T-cell activation IV. T-cell activation and proliferation via the early activation antigen EA-1. *J Exp Med* 1989; 169: 677-689.
143. Walsh GM, Williamson ML, Symon FA et al: Ligation of CD69 induces apoptosis and cell death in human eosinophils cultured with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1996; 87: 2815-2821.
144. Simms PE, Ellis TM: Utility of flow cytometric detection of CD69 expression as a rapid method for determining poly- and oligoclonal lymphocyte activation. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 301-304.
145. Trowsdale J: Molecular genetics of HLA class I and class II regions. In: *HLA and MHC genes, molecules and function*. 1996; BIOS Scientific Publishers
146. Bisset LR, Lung TL, Kaelin M, Ludwig E, Dubs RW: Reference values for peripheral blood lymphocyte phenotypes applicable to the healthy adult population in Switzerland. *Eur J Haematol* 2004; 72: 203-212.



147. Muris JJF, Meijer CJLM, Cillessen SAGM et al: Prognostic significance of activated cytotoxic T-lymphocytes in primary nodal diffuse large B-cell lymphomas. *Leukemia* 2004; 18: 589-596.
148. Ansell SM, Stenson M, Habermann TM et al: CD4+ T-cell immune response to large B-cell non-Hodgkin's lymphoma predicts patient outcome. *J Clin Oncol* 2001; 19: 720-726.
149. Bosshart H: T-helper cell activation in B-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2904-2913.

## 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**