

ETIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATOK HODGKIN-LYMPHOMÁBAN

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

DR. KERESZTES KATALIN

Témavezető: Dr. Illés Árpád

Programvezető: Prof. Dr. Nemes Zoltán



Debreceni Egyetem, Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet,

III. sz. Belgyógyászati Klinika

Debrecen
2006

TARTALOMJEGYZÉK

1. Rövidítések jegyzéke	2
2. Bevezetés, célkitűzések	5
3. Irodalmi áttekintés	8
4. Betegek és módszerek	14
5. Eredmények	19
6. Megbeszélés	42
7. Összefoglalás (megállapítások és új eredmények)	56
8. Irodalomjegyzék	57
9. Tárgyszavak (Kulcsszavak)	73
10. Köszönetnyilvánítás	74
11. Függelék	75

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABVD:	adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin
AHSCT:	autológ hematopoietikus őssejt transzplantáció
AIDS:	szerzett immundeficiencia szindróma
ALK:	anapláziás lymphoma kináz
AML:	akut myeloid leukémia
bcl-2:	B-sejtes lymphoma -2
BEACOPP:	bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison
Cag:	citotoxin-asszociált protein
CD:	differenciálódási antigén (cluster of differentiation)
CEP:	CCNU, etoposid, prednimustin
CMT:	kombinált kemo-és radioterápia
COPP/ABV(D):	cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison, adriamycin, bleomycin, vinblastin, (dacarbazin)
CRu:	bizonytalan (uncertain) komplett remisszió
CT:	computer tomographia
CV(O)PP:	cyclophosphamid, vinblastin (vagy vincristin), procarbazin, prednison
DHAP:	dexamethason, cytarabin, cisplatin
EBER:	Epstein-Barr korai RNS
EBNA:	Epstein-Barr nukleáris antigén
EBV:	Epstein-Barr vírus
EFS:	eseménymentes túlélés (event-free survival)
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay
EMA:	epitheliális membrán antigén
EORTC:	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
FDG:	18F-dezoxi-D-glükóz
HBV:	hepatitis B vírus
HCV:	hepatitis C vírus
HDT:	nagy dózisú terápia
HGV:	hepatitis G vírus
HIV:	humán immundeficiencia vírus

HK/HL:	Hodgkin-kór / Hodgkin-lymphoma
HLA:	humán leukocita antigén
HP:	Helicobacter pylori
Hs:	Hodgkin sejt
ICAM:	intracelluláris adhéziós molekula
IFN:	interferon
IgV _H	immunglobulin nehéz lánc
IHC:	immunhisztokémia
IκB:	NF-κB inhibitora
IL:	interleukin
IPS:	nemzetközi prognosztikai érték
ISH:	in situ hibridizáció
KR:	teljes (komplett) remisszió
KT:	kemoterápia
LAG:	bipedal hasi lymphangiographia
LD:	lymphocita szegény
LFA:	lymphocita funkció asszociált antigén
LMP:	latens membránprotein
LP:	lymphocita predominans
MALT:	mucosa asszociált lymphoid szövet
MBT:	mediastinalis bulky tumor
MC:	kevert sejtes
MDS:	myelodysplasiás szindróma
MMT:	második malignus tumor
MOPP/ABV(D):	mustarnitrogen, vincristin, procarbazin, prednison, adriamycin, bleomycin, vinblastin, (dacarbazin)
MOPP:	mustarnitrogen, vincristin, procarbazin, prednison
MRI:	magmágneses rezonancia vizsgálat
ND:	nem osztályozható
NF-κB:	nukleáris faktor-κB
NK:	natural killer
NHL:	nem-Hodgkin lymphoma
NLP:	nodularis lymphocita predominans
NR:	nem reagáló

NS:	nodularis sclerosis
OGYK:	Országos Gyógyintézeti Központ
OS:	teljes túlélés
PCR:	polimeráz láncreakció
PET:	pozitron emissziós tomographia
PMA:	forbol-mirisztát-acetát
PR:	részleges (parciális) remisszió
REAL:	Revideált Európai-Amerikai lymphoma osztályozás
RFS:	relapsusmentes túlélés (relapse free survival)
RT:	radioterápia
SRs:	Sternberg-Reed sejt
Tc:	citotoxikus T sejt
Th:	helper T sejt
TNI:	total-nodal irradiáció (összes nyirokcsomó régió besugárzása)
WHO:	World Health Organization

BEVEZETÉS

A Hodgkin-lymphoma (HL) malignus lymphoproliferatív betegség, hazánkban évente kb. 160-200 új betegnél diagnosztizáljuk.

Annak ellenére, hogy a HL-es tumorsejtek eredete ma már nyilvánvaló (a germinális centrum B sejteiből származnak), a HL egyértelmű oka továbbra sem tisztázott. Kialakulásában endogén (genetikai és immunológiai) és környezeti tényezők együttes hatása feltételezhető. A HL kiváltásában az infekció szerepe a HL első leírása óta kérdéses, nem véletlenül nevezték Hodgkin-kórnak (HK), mivel a betegség malignus vagy infektív eredete sokáig tisztázatlan volt. Eddig meggyőző etiológiai bizonyítékok egyedül az Epstein-Barr-vírus (EBV) infekcióval kapcsolatosan léteznek, bár a különböző gazdasági fejlettségű, szocioökonómiai állapotú térségek HL-es betegek különböző gyakoriságú EBV pozitivitást mutatnak. Az EBV negatív esetekben a „hit and run mechanizmus” mellett felvetődik egyéb vírusok szerepe a HL kialakulásában. A herpesvírusok mellett az utóbbi időben a hepatitisvírusok felé fordul a figyelem, mivel ezek közül a hepatitis C (HCV), illetve G vírusok (HGV) lymphotrop tulajdonságúak.

A HL-es betegeknél régóta ismert a celluláris immundeficiencia, mely a betegség kezdeti szakaszában is kimutatható, annak előrehaladtával súlyosbodhat. Felvetik, hogy a celluláris immundeficiencia már a betegség kialakulása előtt is fenáll, s esetleg szerepe lehet a HL kialakulásában is.

A HL több szempontból is kiemelkedik az egyéb onkohematológiai betegségek közül. A HL volt az első olyan betegség, melynél a polikemoterápia hatásossága bizonyítást nyert. A HL elsősorban a munkaképes korban levők betegsége, emiatt társadalmi jelentősége túlnő előfordulási arányán. A HL jellemzője, ellentétben az egyéb hematológiai illetve szolid tumorokkal, hogy a malignus Hodgkin, Reed-Sternberg (HRS) sejtek és variánsaik csak 1-2%-ban vannak jelen a daganat szövetben. A tumor tömeg legnagyobb részét a környező reaktív sejtek alkotják (T és B lymphocyták, eosinophilek, plasma, hízó és neutrophil sejtek) stroma sejtek és kötőszövet mellett. Napjainkban, az egyéb onkohematológiai betegségektől eltérően a HL-es betegek 80%-a válik hosszán túlélővé illetve gyógyul meg, de ismert, hogy az egyes betegek életkilátásaiban jelentős különbségek vannak. A betegség kiterjedtségén, stádiumán túl a kezelés eredményességét számos más tényező is befolyásolja. A már ismert prognosztikai markerek mellett újabbak keresése folyik napjainkban is. A betegek követése során nyilvánvalóvá vált, hogy a

terápia késői szövődményei gyakoriak, amelyek jelentősen csökkentették a betegek tartós túlélését és rontották életminőségüket. A HL kezelésében napjainkban egyre inkább a „beteg orientáltság” került előtérbe, rizikó adaptált kezelésre törekszünk, melynek célja a minél több beteg meggyógyítása a késői kezelési szövődmények csökkentése mellett. A diagnosztikus módszereink javulása, a stádiumhoz és prognosztikai tényezőkhöz adaptált bővülő kezelési lehetőségek, a szupportív terápia lehetőségeinek bővülése – jelentősen növelték a HL-es betegek túlélési, gyógyulási esélyét. A terápiás eredményeink javítása azonban továbbra sem nélkülözheti az egyes munkacsoportoknak a HL-es betegek gondozásával szerzett tapasztalatainak, a betegek jellemzőinek, a prognosztikai faktoroknak, a kezelés korai és késői szövődményeinek nyomonkövetését és ennek közreadását.

CÉLKITŰZÉSEK

1. A HL 20-80%-ában az EBV, mint etiológiai faktor felvethető. Az egyes térségek HL-es betegek különböző gyakoriságú EBV asszociációt mutatnak, melynek vizsgálata a világ számos földrészén és országában megtörtént, míg Közép-Európából csak néhány ország adatai ismertek, magyarországi vizsgálatok nem voltak. Célul tűztük ki gondozott betegeink EBV asszociációjának vizsgálatát, emellett összefüggések keresését az EBV pozitivitás és a betegek klinikai, kezelési és túlélési paraméterei között.

2. A HL kialakulásában más vírusok etiológiai szerepe eddig – az intenzív kutatások ellenére – nem volt bizonyítható. A hepatitisvírusok közé tartozó HCV és HGV lymphotrop tulajdonságúak, szerepüket eddig inkább nem-Hodgkin-lymphomáknál (NHL) vizsgálták, az irodalom megoszló, jelentős geográfiai eltéréseket mutató, gyakran ellentmondásos adatokat közöl. HCV illetve HGV jelenlétét HL-eseknél eddig Magyarországon nem vizsgálták, ebben a témakörben a nemzetközi adat is kevés. Emiatt célunk volt a HCV illetve HGV pozitivitás felmérése betegeinknél, s eredményeink klinikai, kezelési adatokkal való egybevetése.

3. Mivel az immunológiai eltérések – döntően celluláris immundeficiencia – a hosszan túlélő, gyógyult HL-es betegeknél is kimutathatóak, valószínűsítik, hogy ezek az eltérések

korábban is fennállhattak s a HL kialakulásában is szerepet játszhattak. Az utóbbi években immunológiai ismereteink és vizsgálati lehetőségeink jelentősen bővültek, egyre több – specifikus funkcióval rendelkező, markerek alapján jellemezhető – lymphocytaszubpopulációt ismertünk meg, ezért célul tűztük ki tartósan remisszióban levő vagy már gyógyult HL-es betegeink tartós immunológiai eltéréseinek mélyrehatóbb vizsgálatát. Emellett megvizsgáltuk a HL-esek *Helicobacter pylori* (HP) fertőzöttségét az egészséges kontrollokhöz hasonlítva. A HP világszerte elterjedt infekció, bizonyítottan szerepet játszik a peptikus fekély, gyomor carcinoma, mucosa asszociált lymphoid szövet (MALT) lymphoma kialakulásában. Számos betegséggel, köztük számos tumor típussal való összefüggését tanulmányozták, a HL és a HP közötti kapcsolatot még kevesen elemezték, Magyarországon ilyen jellegű vizsgálat eddig nem volt. Vizsgálni kívántuk ezért, hogy van-e különbség a HP fertőzöttség gyakoriságában, virulenciájában a HL-esek és az átlagpopuláció között, tekintettel a HL-eseknél tapasztalható immunológiai eltérésekre. Megfigyelhető-e eltérés a HP pozitív illetve negatív HL-esek között a klinikai, kezelési adatokat és immunológiai paramétereket tekintve?

4. A daganatos HRS sejtek - mint neoplasticus B sejtek – citokinek termelésével autokrin és parakrin módon befolyásolják a környezetüket, míg a daganattömeg legnagyobb részét kitevő reaktív sejtek is hasonlóan hatnak a tumor sejtekre, s közrejátszhatnak abban hogy a HRS sejtek kikerülnek az immunrendszer felügyelete alól. A jelenleg a HL-ben használatban levő döntően klinikai prognosztikai értékű jellemzők mellett keresik az újabb tumor biológiai markereket is. A HL-es szövet eosinophil illetve hízósejt infiltráció mértékének vizsgálata – mely ilyen biológiai jellemző lehet - kis költségigényű, már a betegség diagnózisakor könnyen elvégezhető, ugyanakkor az eddigi vélemények megoszloak a jelentőségüket illetően. Ezért célul tűztük ki a HL-es nyirokcsomókban a szöveti eosinophilia illetve mastocytosis prognosztikai szerepének retrospektív vizsgálatát beteganyagunkban.

5. A HL-es betegek gyógyulását illetve életkilátásait számos tényező befolyásolja. A stádium és az ún. prognosztikai faktorok mellett jelentős szerepe van annak is, hogy milyen típusú kezelést kapott a beteg. A „bulky” tumor jelenléte rosszabb prognózist jelent, de a kezelési szokások az eltelt évtizedekben változtak, a technika fejlődésével diagnosztikus lehetőségeink is bővültek. Vizsgálni kívántuk mediastinalis bulky tumorról (MBT) rendelkezők klinikai jellemzőit, kezelési és túlélési eredményeit. A kezelés után

visszamaradó mediastinalis residuum gyakori és az ilyen bizonytalan (uncertain) komplett remisszió (CRu) esetén vizsgálni kívántuk a 18F-dezoxy-D-glükóz (FDG)- pozitron emissziós tomographia (PET) klinikai gyakorlati használhatóságát.

6. A HL-es betegek követése során nyilvánvalóvá vált, hogy a terápia késői szövődményei gyakoriak, melyek közül egyik legsúlyosabb a második malignus tumor (MMT) megjelenése, mivel a gyógyult HL-es betegek élettartamát és életminőségét leginkább meghatározza. Folyamatos elemzése a korábbi irodalmi adatok ellenére jelenleg sem veszített aktualitásából, mivel a HL kezelése is változott. A MMT miatti mortalitás HL-eseknél mintegy tízszerese az átlagpopulációénak. Így célul tűztük ki, hogy felmérjük gondozott betegeinknél az MMT jelentkezését összefüggéseket keresve az alkalmazott kezeléssel, s következtetéseket vontunk le a betegek gondozására s az újonnan felismert HL-esek kezelésének megtervezésére vonatkozólag.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Thomas Hodgkin 1832-ben, 7 eset hasonló boncolási adatai alapján, a nyirokcsomók és a lép megnagyobbodásával, gócos beszűrődésével járó betegséget írt le (1), a leírás mikroszkópikus jellemzőket nem tartalmazott. 1865-ben Samuel Wilks két közleményben a Thomas Hodgkin által adott esetleírásokat kiegészítette, s a betegséget első leírója után Hodgkin-kórnak nevezte el (2, 3). A HL mikroszkópikus jellemzőinek első leírása 1872-ben Langhans nevéhez fűződik (4), melyet követett Sternberg 1895-ös (5) illetve Reed 1902-es közleménye (6), s e szerzők neve a HL-re jellemző malignus sejtek – Reed-Sternberg sejtek – formájában fennmaradt.

A HL felismerésekor a betegek fele panaszmentes, leggyakoribb tünet a fájdalommentlan nyirokcsomó megnagyobbodás, ritkábban hepatosplenomegalia. A betegséget általában szabályos terjedés jellemzi az egyik nyirokcsomó régióról, a szomszédosra, emellett a véráram útján is terjedhet. Leggyakrabban a supradiaphragmaticus területeken jelentkezik, az esetek 60-80%-ában nyaki vagy supraclavicularis, s mintegy felében mediastinalis nyirokcsomó megnagyobbodás tapasztalható (7), itt közvetlenül terjedhet a tüdő, pericardium illetve mellkasfal területére. A rekesz alatt többnyire a lép és a coeliaca menti nyirokcsomók betegszenek meg, további progresszió során típusosan a paraaortalis és a kismedencei régiók következnek (8). A HL jelentkezhet iliacalis, femoralis illetve

inguinalis lymphadenomegalia formájában is, az elsődlegesen infradiaphragmaticus manifesztáció az esetek mintegy 10%-ában mutatható ki (9). A primer extranodalis kiindulás ritka, disszeminált formában a leggyakoribb extranodalis szervérintettség a máj, tüdő, csontvelő és csont (10). Elsősorban az előrehaladott stádiumú betegeknél szisztémás, úgynevezett B tünetek jelentkeznek, melyek a Pel-Ebstein típusú láz, a testtömeg legalább 10%-át elérő fogyás, éjszakai izzadás (8). A betegeknél emellett bőrviszketés jelentkezhet illetve ritkán alkoholfogyasztást követően az érintett nyirokcsomók területén fájdalom is (11).

Tekintettel a betegség terjedésére, a prognózist és kezelést meghatározó tényező a HL kiterjedtsége, stádiuma, melynek megállapításához szükséges alapelveket 1971-ben az Ann-Arbor-i tanácskozáson határozták meg (12). Az anamnézisen, fizikális vizsgálaton túl a radiológiai vizsgálatok (mellkas röntgen, hasi ultrahang, bipedal hasi lymphangiographia (LAG), computer tomographia (CT)), stádium megállapító laparatómia szolgáltatták a patológiai stádium megállapításához szükséges információkat. Az a megfigyelés, hogy a hasonló módon kezelt, azonos Ann-Arbor-i stádiumú betegeknél különböző lehet a hosszú távú prognózisa és túlélése, a prognosztikai tényezők intenzív vizsgálatához vezetett. Az Ann-Arbor-i rendszer 1989-es Cotswolds-féle módosítása (13) már a nagy tumor tömeg (bulky) és a hasi lokalizáció alapján alcsoportokat jelölt meg, pontosította a lép és a máj megbetegedésének meghatározását, bevezette a CRu fogalmát. Az évek folyamán a LAG, a stádium megállapító laparotomia és splenectomia szerepe háttérbe szorult. A klinikai stádium meghatározás a hagyományos képalkotók (röntgen, ultrahang) mellett a CT vizsgálatokon alapul, mely szükség esetén pontosítható az FDG-PET vizsgálattal is. A sikeresebb kezelés érdekében a European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) ajánlása alapján 1991-ben a korai stádiumokban a kedvező, kedvezőtlen prognosztikai csoportokba való besorolást javasolták (15), 1998-tól (Hasenclever és Diehl) az előrehaladott stádiumokban a nemzetközi prognosztikai érték (IPS) megadása vált gyakorlattá (14). A HL prognózist és kezelését befolyásoló másik fontos tényező, a hisztológiai szubtípus meghatározása, a betegség első leírása óta ugyancsak számos jelentős változáson ment keresztül. Az 1947-es, Jackson-Parker féle meghatározás (granuloma, prgranuloma és sarcoma típusokba való besorolás) a gyakorlatban nem terjedt el, mivel az esetek mintegy 80%-a granuloma lett volna (16). Az 1966-ban közzétett Lukes és Butler féle besorolást (17), még abban az évben módosították a Rye Konferencián (18), s így a klinikai gyakorlatban használatossá vált a lymphocyta predominans (LP), lymphocyta szegény (LD), kevert sejtes (MC), nodularis sclerosis (NS) szubtípusokba való

besorolás. 1994 óta a HL alapvetően két, patogenezisében és klinikai viselkedésében is különböző csoportra osztható - a Revidált Európai-Amerikai lymphoma osztályozás (REAL) szerint - a nodularis lymphocytá predominans (NLP) és a klasszikus HL (LP, LD, MC, NS) formákat különböztetjük meg (19). Az NLP-ben a daganatsejtek B-lymphocytá sejtfelszíni antigéneket hordoznak, immunglobulin nehéz lánc (IgV_H) génjeik klonálisan átrendezettek, funkcionálnak. A klasszikus HL-ben a HRS sejtek B-sejt antigéneket ritkán jelenítenek meg, jellemző a CD30 és CD15 marker pozitívítás, immunglobulin-szintézisre képtelenek. Azonban egyetlen sejt PCR-vizsgálatával a HRS-sejtekből is kimutatták a klonálisan átrendeződött immunglobulin géneket, így bebizonyosodott, hogy ezek a sejtek is a germinális centrum B-sejtjeiből származnak (20, 21).

A férfi:nő arány a HL-es betegek között 1,3-1,4:1, a nemzetközi incidenciája (Ázsia kivételével, ahol ritkán fordul elő) 100 000 nő esetében évente 0,9-3, 100 000 férfi esetében 1,5-4,5 megbetegedés. Ellentétben az incidenciával a betegek és a betegség jellemzőiben országonként, területenként, a szocioökonómiai fejlettség jellemzőitől függően jelentős különbségek vannak. A gazdaságilag fejlettebb országokban az életkori megoszlás kétcsúcsú görbét mutat (az epidemiológiai vizsgálatokban mérföldkőnek tekinthető MacMahon munkássága) egy korai 15-35 év közötti és egy késői 50 év feletti halmozódással (22). Kimutatták, hogy a 15-39 éves korban jelentkező HL összefüggésbe hozható a magasabb anyai iskolai végzettséggel, a kisebb létszámú családdal illetve a gyermekkori kevesebb játszótérrel (23). A kevésbé fejlett országokban a betegség gyermekkori halmozódást mutat, elsősorban fiúkat érint, a felismeréskor észlelt előrehaladottabb stádium, az MC illetve LD szövettani altípus a jellemző (24). Már a HL első leírásakor, s a későbbiekben a fenti szocioökonómiai különbségek alapján is felmerült a HL infekzív eredete. Felvetették a Mycobacterium tuberculosis kóroki szerepét (25), azonban a későbbiekben kiderült, hogy e fertőzés a HL-ben kimutatható immunhiányos állapot következménye, s nem oka a betegségnek.

A betegség kialakulásában játszott szerepet illetően eddig meggyőző bizonyítékok egyedül az EBV infekcióval kapcsolatosan léteznek, bár a különböző gazdasági fejlettségű térségek HL-es betegek különböző gyakoriságú EBV pozitívítást mutatnak (26). Az EBV negatív esetek magyarázatául egyesek szerint a „hit and run” elmélet szolgál, azaz az EBV etiológiai faktor minden HL-es betegben, még az EBV negatív esetekben is, mivel ezeknél a betegeknél az immunrendszer a virális proteineket megjelenítő HL-es tumorsejteket már eliminálta, illetve az EBV genom jelen van ugyan, de virális gén expresszió nem történik és így a szokásos módszerekkel nem mutatható ki (27). A „hit and run” elmélet eddig

azonban nem nyert bizonyítást. Az EBV etiológiai szerepét a HL-ben több megfigyelés támasztja alá. A HL-es betegek jelentős részénél évekkel a lymphoma kialakulása előtt emelkedett EBV ellenes antitest titer mutatható ki (28, 29). A mononucleosis infectiosan átesetteknél, főként a fiatal felnőttkori fertőzést követően, a rizikó mintegy háromszoros a HL kialakulására (28, 29). Az EBV genom a HRS sejtekben klonális, jelezve, hogy a tumorsejtek egyetlen EBV fertőzött sejtől származnak (30).

Az EBV γ herpesvirus, az emberiség mintegy 90%-a átesik e fertőzésen (31), a vírus az esetek egy részében az egyén egész élete folyamán perzisztál a B lymphocyták tünetek nélküli infekcióját okozva (32). Máskor a primer fertőzés a lítikus forma kialakulásához vezet. A lítikus formára a vírus partikulumok termelése és a gazdasejt elhalása a jellemző. A primer fertőzés mononucleosis infectiosa, EBV asszociált haemophagocytas syndroma, Gianotti-Crosti syndroma kialakulását okozza (33). Egy újabb lehetősége a vírus-gazdasejt interakciójának amikor a latens vírusfertőzés során a vírus onkogén tulajdonsága érvényesül. A latens formában a virális géneknek csak egy része aktív. A latens vírusfertőzés összefüggésbe hozható lymphoproliferatív betegségek, lymphomák, leukémiák, carcinomák, sarcomák kialakulásával (33). Az EBV pozitív HL-eseknél a HRS sejtek mindegyikében jelen van a virális genom és az úgynevezett II-es latencia típusnak megfelelő fehérjék expresszálódnak, latens membránprotein (LMP)1, LMP2, Epstein-Barr nukleáris antigén (EBNA)1 (32). Az LMP1 in vitro esszenciális a B-sejt transzformációhoz. Számos hatása közül kiemelhető, hogy aktivált differenciálódási antigénként (CD40) viselkedik, indukálja a sejtfelszíni antigéneket (CD23, CD39), a lymphocyt funkció asszociált antigént (LFA)1,-3, az intracelluláris adhéziós molekulát (ICAM)1, fokozza az antiapoptotikus proteinek expresszióját (B-sejtes lymphoma (bcl)2, A20), citokin produkciót stimulál (interleukin (IL)-6,-8,-10), aktiválja a nukleáris faktor (NF)- κ B transzkripciós faktort, és a phosphatidylinositol 3-kinázt, egy lipid kinázt, ami a sejtet érő extracelluláris hatásokra érzékenyít, így járulva hozzá az LMP1 onkogenitásához (32, 34). Az EBNA1 DNS-kötő nukleáris phosphoprotein, a vírus replikációjához szükséges, onkogén hatású, transzkripciós transzaktivátor, az LMP1 termelését fokozza (32, 34). Az LMP2 gén két különböző proteint kódol. Az LMP2A a B-sejtek fejlődésében, túlélésében játszik szerepet, az immunglobulin képzésre képtelen, B-sejt receptorral nem rendelkező sejtek lítikus ciklusba való átlépését, apoptózisát gátolja (32, 34), az LMP2B mindezen hatást modulálja (32, 34). Az Epstein-Barr korai RNS (EBER)1,-2 a latenciátípusok összes formájában megjelenik, az interferon vírusellenes hatásától védi az EBV pozitív sejteket, emellett hatására az IL-10 expresszió fokozódik (34).

A HL-EBV asszociáció kapcsolatáról Közép-Európában cseh, lengyel illetve horvátországi adatok ismertek (35, 36, 37). Magyarországon eddig csak B sejtes NHL-es esetekben végeztek vizsgálatokat retrospektív módon (38). Korábban több szerző felvetette, hogy az EBV asszociációnak hatása lehet a HL-es betegek kezelési és túlélési eredményeire, de az eddig megjelent kevés adat is ellentmondásos (36, 39, 40, 41, 42, 43).

A HL egyértelmű oka még napjainkban sem tisztázott, a betegség kísérletes állatmodellje nem áll rendelkezésünkre. Epidemiológiai vizsgálatokkal, esetleges újabb infektív ágensek keresésével, immunológiai s genetikai vizsgálatokkal próbálunk a betegség keletkezésének megértéséhez közelebb jutni. Az immunológiai illetve genetikai vizsgálatok létjogosultságának alapja az a megfigyelés, hogy homozygota ikreknél, akik immunstátusza nagymértékben és genetikai állománya gyakorlatilag azonos, az ikerpár egyik tagjának betegsége esetén a másik HL-es betegségének kialakulási kockázata közel százszorosa a heterozygótáknál tapasztalható kockázatnak (44). Megfigyelték, hogy egyes családokban a HL nagyobb gyakorisággal fordul elő. Shugart és mtsai a svéd populációnál a HL öröklődésének kockázatát közel 28,4%-ra becsülték (45). Taylor és mtsai azt tapasztalták, hogy HLA-DPB1*0301 jelenléte esetén növekszik a HL kialakulásának kockázata (46), azonban joggal vetődik fel egyéb genetikai faktorok lehetséges szerepe is. Az immunrendszer szerepét igazolja a betegség kialakulásában, hogy károsodásakor, HIV pozitív betegeknél illetve szerzett immundeficiencia szindróma (AIDS) esetén nő a HL kialakulásának kockázata (47, 48). Allogén csontvelőtranszplantáción átesetteknél ugyancsak nő a HL gyakorisága (49).

A HL kezelése a stádiumtól és a prognosztikai tényezőktől függően két alappilléren, a kemoterápián (KT) és a radioterápián (RT) nyugszik, bár napjainkban az RT jelentősége csökken. Elsőként Pusey írt arról, hogy a lymphadenomegalia csökkenthető HL-ben RT alkalmazásával (50). Gilbert figyelte meg a HL terjedésének jellemzőit, s javasolta az érintett s a betegség által még nem érintett területek preventív RT-jét is (51), ekkor a kiterjesztett mezős irradáció vált jellemzővé, kis teljesítményű, ortovoltos készülékek alkalmazásával. Peters (52), Eason, Russel (53) és Kaplan (54) munkái nyomán vált nyilvánvalóvá, hogy az alkalmazott sugárdózis nagysága és a betegség relapsus hajlama összefüggésbe hozható. A technikai fejlődéssel párhuzamosan megavoltos sugárforrások terjedtek el, s a minél pontosabb stádiummeghatározásnak köszönhetően is a mantle, fordított Y, paraaorticus/lép, total-nodal irradáció (TNI) besugárzási módok. A túlélő betegeknél jelentkeztek az RT szövődményei is: radiációs pneumonitis, mediastinalis fibrosis, tüdőfibrosis, myocarditis, pericarditis, arrhythmia, coronaria

betegség, hypothyreosis, s a második malignomák gyakoribbá váltak. E szövődmények csökkentésének érdekében a későbbiekben az alkalmazott sugárdózis számottevően csökkent, a kiterjesztett mezős kezelés helyét az érintett mezős irradiáció vette át, s a csak önmagában alkalmazott RT helyett előtérbe került a KT illetve kombinált kemo-és radioterápia (CMT).

A HL az első malignitások közé tartozott, melynél a világon első KT-s szerként alkalmazott mustarnitrogen hatásossága bizonyítást nyert (55). Az 1960-as években terjedt el a kombinált kemoterápia alkalmazása - De Vita és mtsai munkássága nyomán először a MOPP (mustarnitrogen, vincristin, procarbazin, prednison) - a HL kezelésében (56). A Bonadonna és mtsai által 1975-ben ismertetett ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) polikemoterápiával, mely a MOPP-pal nem keresztretesztens összetevőket tartalmazott, sikeresen kezelték a MOPP-ra nem reagáló, vagy rövid időn belül recidiváló betegeket. Először az ABVD-t második vonalbeli kezelésként alkalmazták, majd kiderült, hogy az ABVD önmagában vagy a MOPP-al kombinálva hatásosabb mint a MOPP kezelés (57, 58). Annak ellenére, hogy az utóbbi évtizedekben egyéb KT-s sémák hatékonysága is bizonyítást nyert; például BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison) (59), Stanford V (60); az ABVD még napjainkban is a standard és legelterjedtebb KT-s kezelés HL-ben, jó késői mellékhatás profilja miatt.

Az utóbbi évtizedekben a relabáló betegeknél a klinikai gyakorlatban elterjedt a nagy dózisú terápiás (HDT) kezelés autológ hematopoietikus őssejt transzplantációval (AHSCT) (61). Kezdetben e kezelés mortalitása mintegy 40%-os volt (62), ami napjainkban a betegek megfelelő kiválasztásának, s a szupportív terápiának köszönhetően 5% alatti (63).

A HL kezelésekor napjainkban egyre inkább a „beteg központúság” került előtérbe, bár fontos célunk a kezelési eredményeink további javítása is. Ez a pontos stádium és kockázati tényezők ismerete mellett jelenleg a korai stádiumban a prognózistól függően alkalmazott 4-6 ciklusszámú ABVD kezelést és minden esetben a konszolidációs céllal alkalmazott érintett mezős irradiációt jelenti. Az előrehaladott stádiumúaknál kedvező prognózis esetén 6-8 ABVD $\pm$ radioterápia az elfogadott, a kedvezőtlen prognózisúak kezelésekor úgy tűnik az ABVD-nél hatékonyabb (kemo)terápiára lenne szükség, mellyel kapcsolatos összehasonlító illetve követéses vizsgálatok napjainkban is folynak.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

ÁLTALÁNOS ELVEK

A DEOEC, Belgyógyászati Intézet III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 1970-től 2004-ig kezelésre került illetve rendszeres gondozás alatt álló HL-es betegek adatait elemeztük. Az adatgyűjtéshez a rendelkezésre álló írásos és számítógépes dokumentációkat (ambulánslapokat, kórlapokat, klinikai és kórbonctani zárójelentéseket) és a Medsolution egészségügyi informatikai programrendszert használtuk. A különböző vizsgálatokban azok jellegétől függően 100-200 beteg vett részt, minden esetben konkrétan megadtuk az esetszámot és szükség esetén a követési időt.

A betegség kiterjedtségének megállapítása klinikai vizsgálatokon, az Ann-Arbor-i elveken (12) és annak Cotswolds-i módosításán (13) alapult. A korai stádiumokban a kedvező, kedvezőtlen prognosztikai csoportokba való besorolás az EORTC ajánlása (14), az előrehaladott stádiumokban az IPS megadása Hasenclever és Diehl közleménye alapján történt (15). A szövettani altípusokat (melyeket általánosan használt angol nevük kezdőbetűivel jelöltünk) Lukes és Butler kritériumai (18), majd a REAL osztályozás szerint állapították meg (19). A betegek kezelése mindig az éppen érvényben levő terápiás protokollok szerint történt, amint arról korábbi közleményekben beszámoltunk (64, 65, 66). Kezelési csoportjaik a következők voltak: csak RT, csak KT, illetve CMT. Az elsődleges KT során 1990-ig leggyakrabban CV/O/PP (cyclophosphamid, vinblastin (vagy vincristin), procarbazin, prednison) ezt követően COPP/ABV (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison, adriamycin, bleomycin, vinblastin), majd 1998-tól ABVD került alkalmazásra. Az ismételt kezelések során kezdetben ABVD majd CEP (CCNU, etoposid, prednimustin), DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatin), BEACOPP polikemoterápiát alkalmaztunk. RT során a megfelelő besugárzási mezők szerint (mantle, fordított Y, (sub)total nodal illetve lokoregionális) telecobalt besugárzás történt 35-40 Gy/régió összdózisban (200 CGy/nap frakcióban) 4-5 hét alatt (Gravacert típusú, magyar gyártmányú telecobalt készülékkel). A mezőillesztés kézi, majd 1980-tól számítógépes izodóziseloszlás méréssel történt.

A terápiás válaszokat (teljes (komplett) remisszió – KR, részleges (parciális) remisszió – PR, nem reagáló beteg – NR) a WHO ajánlásai alapján határoztuk meg (67).

Az analízisek során a túlélést Kaplan-Meyer módszere szerint határoztuk meg. A teljes túlélés (OS) vizsgálatokor a diagnózis idejétől a bármely okból bekövetkező halálig

eltelt időt adtuk meg. Az eseménymentes túlélésnél (EFS) a kezeléstől a progresszióig, a relapsusig illetve a bármely okból bekövetkező halálig eltelt időt vettük figyelembe. A relapsusmentes túlélés (RFS) vizsgálatakor a kezelés első napjától a relapsusig eltelt időt adtuk meg. A statisztikai elemzések (χ^2 , Mann-Whitney-teszt, Fischer-féle egzakt teszt, multivariate analysis, log-rank teszt) során a $p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai analízisekhez SPSS 13. statisztikai programot használtunk.

EBV ASSZOCIÁCIÓ HL-BEN, HATÁSA A KEZELÉSI ÉS TÚLÉLÉSI EREDMÉNYEKRE

A vizsgálat a Gyermekklinikával kooperációban, az ETT 136/2003 és az OTKA F048558 pályázatok támogatásával történt. A kezelt és gondozott HL-esek közül azokat a betegeket választottuk ki, akiknek a formalin fixált, paraffinba ágyazott szövettani blokkja feldolgozásra alkalmas mennyiségben fellelhető volt. 143 szövettani mintából 109 betegé volt feldolgozható, a nemek megoszlását tekintve 45 nő, 64 férfi. A betegek átlagos követési ideje 83 hónap (9-300 hónap) volt.

Immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok: A HL-es betegek mintáinak szövettani és immunhisztokémiai revideálása a WHO szerint, CD15, CD20, CD30, CD45, EMA, BCL-6, ALK1 monoklonális ellenanyagok felhasználásával történt. A vírusgének által kódolt LMP1, EBNA2 fehérjék detektálását egérben termelt monoklonális ellenanyagok (Dako) felhasználásával végeztük.

DNS-izolálás és PCR: A PCR vizsgálathoz szükséges DNS-t 4-5 db 10 μ m vastagságú paraffinos metszetből izoláltuk. A DNS intaktságát a humán β -globin gén egy 210 bp nagyságú szakaszának amplifikálásával ellenőriztük. Az EBV kimutatását célzó PCR vizsgálatokhoz a továbbiakban csak a β -globin-pozitív mintákat használtuk. Az EBV kimutatása során a vírus BamHI-W fragment large internal repeat régiójának egy 171 bp-os szakaszát amplifikáltuk a következő primerek felhasználásával:

F: 5'-GAGACCGAAGTGAAGGCCCT-3' R: 5'-GGTGCCTTCTTAGGAGCTGT-3'

A vírus kimutatásakor touchdown, hotstart PCR technikát alkalmaztunk. A vizsgálathoz pozitív kontrollként EBV-fertőzött B95-8 lymphoblastoid sejtvonalból izolált DNS-t használtunk.

In situ hibridizáció (ISH): A hibridizáció során a nem poliadenilált, kis molekulásúlyú EBER RNS-t EBV oligonukleotid kittel (Novo-Castra) mutattuk ki a gyártó által mellékelt protokoll alapján a paraffinos metszetekből.

HCV, HGV INFEKCIÓ VIZSGÁLATA BETEGEINKNÉL

A vizsgálat az Országos Gyógyintézeti Központtal (OGYK) és a Johan Béla Országos Epidemiológiai Központtal kooperációban, a Magyar Rákellenes Liga támogatásával készült. HL-es betegek közül véletlenszerűen választottunk 111 beteget, 59 nőt és 52 férfit. A kiválasztott betegek között HIV fertőzött nem volt, krónikus májbetegségekre utaló klinikai tünetek nem voltak. A HCV-t, HGV-t nested PCR-rel mutatták ki az OGYK Vírus Nukleinsav Laboratóriumában, illetve a Johan Béla Országos Epidemiológiai Központban, a korábbi közleményekben ismertetett metodikával (68, 69). A vizsgálatok kiegészítéseként a HBV előfordulását is vizsgáltuk enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technikával (HBsAg kimutatása történt). Eredményeinket a magyarországi véradók nested PCR-rel, HBV infekciónál ELISA-val kimutatott infekciós rátájához hasonlítottuk.

IMMUNOLÓGIAI ELTÉRÉSEK, HELICOBACTER PYLORI INFEKCIÓ HL-ES BETEGEINKNÉL

A vizsgálat a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumával kooperációban történt. Legalább 2 éve komplett remisszióban levő HL-es betegek közül véletlenszerűen választottunk ki 127 beteget (67 nő, 60 férfi), a betegség átlagos fennállási ideje 8,2 év (3-33 év) volt. Vizsgálataink kontrolljaként 60, korban és nemben egyező, „egészséges” személyt választottunk.

Lymphocyta szubpopulációk meghatározása: Heparinnal alvadásgátolt vérből fluoreszcens festékkel konjugáltatott monoklonális ellenanyagok segítségével meghatároztuk a CD3+ T-sejtek, a CD19+ B-sejtek, a CD56+ NK-sejtek, az aktivált T sejtek (CD3+/HLA-DR+, CD3+/CD69+) százalékos arányát és differenciáltuk a T helper sejteket CD25-pozitivitásuk alapján. A monocytákon belül meghatároztuk a CD14+/CD16+ sejtek százalékos arányát. A mintákat COULTER EPICS XL-4 áramlási citométerrel analizáltuk, a fehérvérsejt szubpopulációkat nagyságuk és granuláltságuk alapján definiáltuk, és 5000 lymphocytát vagy monocytát leszámolva adtuk meg, hogy a sejtek hány százaléka expresszálja felszínén az adott CD markert.

Intracitoplazmatikus citokinek meghatározása: A CD4+, valamint a CD8+ sejtek intracitoplazmatikus IL-4, IL-10 és IFN- γ -tartalmát teljes vérből, áramlási citométerrel határoztuk meg. A nyugvó lymphocytákat forbol-mirisztát-acetáttal (PMA) (25 ng/ml), ionomycinnel (1 ug/ml) stimuláltuk 4 órán keresztül, 37°C-on 5%-os CO₂ koncentráció mellett. A de novo szintetizálódott citokinek kiürülését a Golgi-készülékből brefeldin-A-

val gátoltuk (10 ug/ml). A stimulációt követően a sejtfelszíni CD4-, illetve CD8-molekulákat Quantum Reddel konjugáltatott monoklonális ellenanyaggal festettük, a vörösvérsejteket lizáltuk, a lymphocyták membránját permeabilizáltuk. A Golgi-készülékben található citokineket szintén monoklonális ellenanyaggal jelöltük, majd a sejteket paraformaldehiddel fixáltuk. A kiértékelés áramlási citométerrel történt. Ötezer CD4+, illetve kétezer CD8+ sejtet leszámolva megadtuk a citokineket expresszáló sejtek százalékos arányát.

Helicobacter pylori fertőzöttség kimutatása: A friss HP fertőzés kimutatására ¹³C urea kilégzési tesztet végeztünk (BreathMATTM, Finnigan). A krónikus HP infekciót a HP ellenes IgG és IgA kimutatásával ELISA technikával (Dia. Pro Diagnostic Bioprobes) igazoltuk. A virulencia faktorok közé tartozó citotoxin-asszociált protein (Cag)A elleni IgA-és IgG izotípusú antitesteket ugyancsak ELISA technikával mutattuk ki. Nemzetközi ajánlásnak (70) megfelelően a HP diagnózisához két, egymástól független tesztet alkalmaztunk. A HP infekciót ¹³C urea kilégzési teszt pozitivitás és egyidejű HP ellenes IgG jelenléte alapján diagnosztizáltuk. Tekintve, hogy a HL-es illetve a kontroll csoport többségének gastrointestinalis panaszai nem voltak, az endoscopos vizsgálatot s a szövettani mintavételt a HP kimutatására nem végeztük el.

EOSINOPHIL ÉS HÍZÓSEJTEK PROGNOSZTIKAI JELENTŐSÉGÉNEK RETROSPEKTÍV VIZSGÁLATA HL-ES BETEGEK SZÖVETTANI MINTÁIBAN

A vizsgálat a DEOEC Patológiai Intézet segítségével készült. HL-es betegeink közül véletlenszerűen választottunk ki 104 beteget (50 nő, 54 férfi), az átlagéletkor a HL diagnózisakor 33 év (12-72 év), a HL átlagos fennállási ideje 12 év (2-17 év) volt. A betegek szövettani metszetében vizsgáltuk az eosinophil illetve a hízósejtek arányát. Az eosinophilia mértékét paraffinba ágyazott haematoxin eosinnal festett metszetben vizsgálták a Patológiai Intézetben 5 véletlenszerűen kiválasztott, nagy nagyítású látótérben (12,5x40) irodalomban közölt módszerrel egyezően (71). Az egy látótérben látható összes sejt százalékos arányában adták meg az eosinophil sejtek mennyiségét, majd ezt átlagolták az 5 látótérre vonatkoztatva. Két csoportot alakítottunk ki. Első csoport: amennyiben az eosinophil sejtek átlagos aránya nem érte el az 5%-ot a reaktív sejtek között, eosinophil infiltráció szempontjából negatívnak tekintettük a metszetet. Második csoport: eosinophil sejt átlagos aránya $\geq 5\%$ esetén eosinophiliát állapítottunk meg. A hízósejtek kimutatása paraffinba ágyazott szövettani metszetben a hízósejtekre specifikus tryptase ellenes monoklonális antitest felhasználásával IHC vizsgálattal történt, irodalmi

adattal egyezően (72). A Patológiai Intézetben 5 véletlenszerűen kiválasztott, nagy nagyítású látótérben (12,5x40) vizsgálták a hízósejtek előfordulását. Az eosinophilia megállapításával azonos módon, szöveti mastocytosisnak az $\geq 5\%$ hízósejt arányt tekintettük. Az EBV asszociációt paraffinos metszetből az LMP1 IHC vizsgálatával mutattuk ki a HRS sejtekben, a korábban leírt módszer szerint.

MEDIASTINALIS BULKY TUMOR BETEGEINKNÉL ÉS FDG-PET VIZSGÁLATTAL SZERZETT TAPASZTALATAINK

Munkánk a debreceni PET-Centrummal kooperációban készült. Klinikánkon 1990. január 1. és 2001. december 31. közötti 12 éves időtartamban HL miatt elsődlegesen kezelt, 2003 február 28-ig követett, 7 éves (1,2 - 12,6 év) átlagos követési idejű, 193 beteg (82 nő, 111 férfi) adatait dolgoztuk fel. Az MBT megállapítása a Cotswolds-i konferencia javaslata alapján történt, vagyis MBT-t akkor állapítottunk meg, ha a tumor postero-anterior (PA) mellkas felvételen mért legnagyobb átmérője meghaladta az V/VI háti csigolya magasságában mért mellkasi harántátmérő harmadát vagy ha a konglomerátum átmérője abszolút értelemben legalább 10 cm volt (13). A klinikailag remisszióban levő betegnél a kezelést követő residuum esetén, melyről a szokásos képalkotó vizsgálatokkal nem dönthető el, hogy fibrosus kötőszövet vagy élő tumortömeg, a Cotswolds-i konferencián létrehozott külön kategóriának megfelelően CRu jelölést alkalmaztunk (13).

A PET vizsgálatok a PET Centrumban General Electric gyártmányú, GE 4096 Plus típusú, egésztest PET-kamerával történtek. A vizsgálatokat pozitronbomló FDG jelzőanyag $5,4 \pm 2,4$ mCi (200 ± 89 MBq) átlagos dóziséval végezték (tskg-ként átlagosan $80 \mu\text{Ci}$ - $2,96$ MBq FDG). A mérésekben jelzőanyagként használt FDG glukóz analógot a sejtek a glukózzal teljesen azonos módon veszik fel, de a sejtben keletkezett FDG-6-foszfát már nem vesz részt a további anyagcserében. A felhalmozódás szoros korrelációban van a sejtek metabolikus aktivitásával és az FDG felhalmozódás a PET-tel mérhető. Fokális, fiziológiás variációként nem értelmezhető farmakonhalmozás esetén a tumor/háttér arány (TBR) szolgált a döntés alapjául. Háttérnek tekintették az ellenoldal megfelelő területét, ha ott nem volt érintettség, illetve a megközelítőleg azonos mélységben elhelyezkedő szomszédos lágyszövet. Az eredmények alapján három csoport volt kialakítható: FDG-PET felvétel alapján egyértelműen negatív, $\text{TBR} > 3$ tumor pozitív és $\text{TBR} \leq 3$ kérdéses pozitív (73). A negatív és kérdéses pozitív PET eredményű betegek szoros követése fizikális, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokkal történt. A PET vizsgálatnál egyértelműen pozitív esetekben - ha több, egymástól független régió is érintett volt - a betegek további

kezelésben részesültek. Amennyiben a PET pozitivitás egyetlen régiót érintett, szövettani vizsgálat történt az eredmény igazolására.

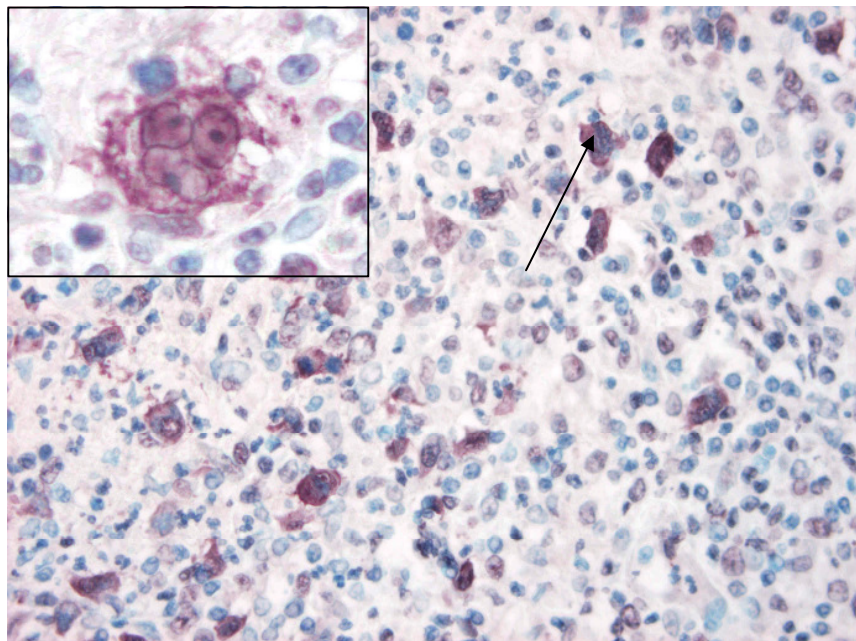
MÁSODIK MALIGNUS TUMOR (MMT) GONDOZOTT BETEGEINKNÉL

1967. január 1.- 1999. október 1. közötti időtartamban, HL miatt elsődlegesen kezelt, klinikánkon gondozásban levő 534 HL-es közül az MMT jelentkezése szempontjából 470 beteg adatai voltak kiértékelhetőek. Az átlagos betegkövetési idő a felmérés időpontjáig (2001. január 31.) 10,2 év (9 hó-33 év) volt. A MMT-k között a bőrrákot nem vizsgáltuk. Stádiummegállapító laparotómia és splenectomia 17 betegnél történt. A MMT diagnózisa klinikai és szövettani vizsgálaton alapult.

EREDMÉNYEK

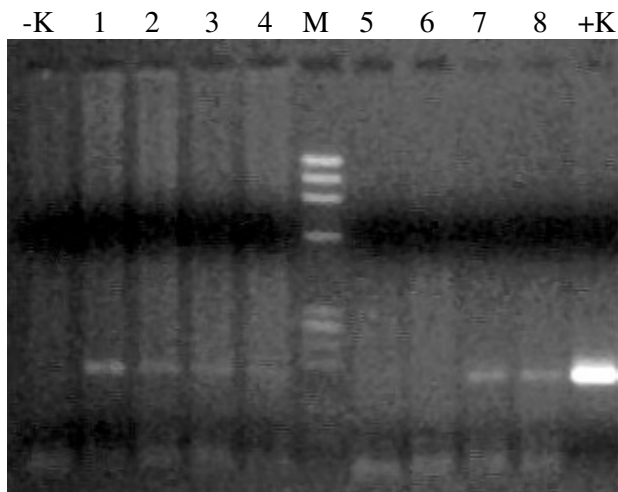
EBV ASSZOCIÁCIÓ HL-BEN, HATÁSA A KEZELÉSI ÉS TÚLÉLÉSI EREDMÉNYEKRE

109 HL-es beteg közül 47 (43%) volt LMP1 pozitív, EBNA2 pozitivitás nem volt, így mintáink a II-es latenciatípusba tartoztak. Az 1. ábrán az LMP1 fehérje kimutatása látható IHC módszerrel, az insertben LMP1 pozitív RS sejt kinagyítva.



1. ábra. LMP1 fehérje kimutatása immunhisztokémiai módszerrel (200x). A Hodgkin-lymphoma szövettani képén az LMP1 pozitivitást a vörösen festődő HRS sejtek mutatják (nyíl), az insertben LMP1 pozitív Sternberg-Reed sejt kinagyítva (1000x).

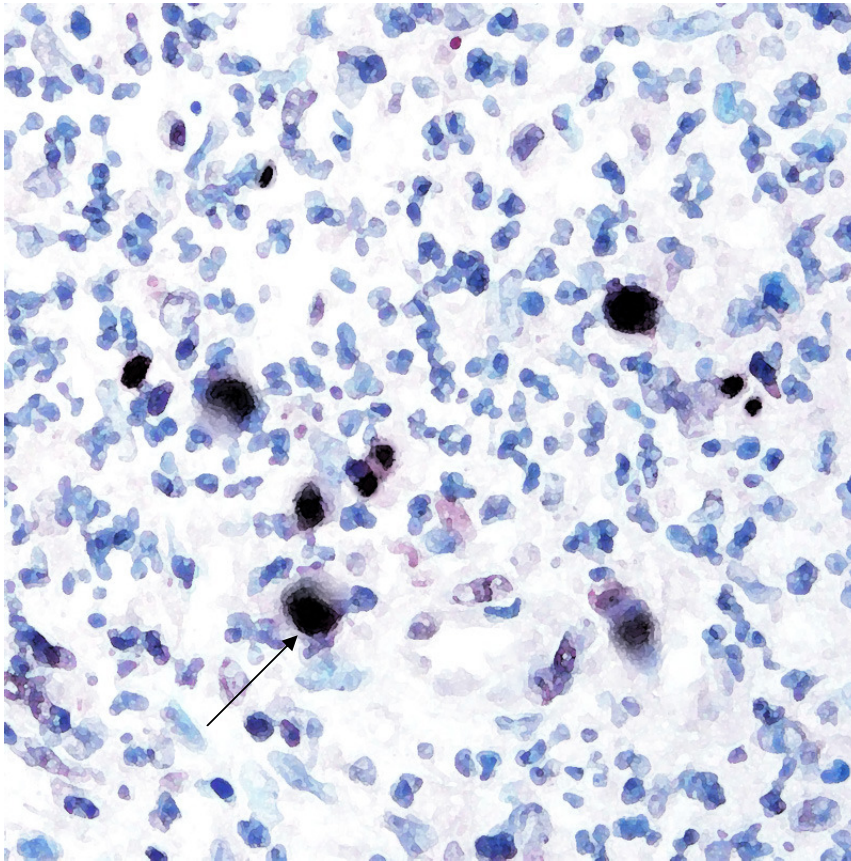
Az LMP1 pozitív minták mindegyike PCR vizsgálattal pozitív volt. A 2. ábrán látható az EBV genomiális DNS kimutatása PCR módszerrel, s az EBV PCR pozitív és negatív HL-es betegek mintái pozitív és negatív kontrollokhoz hasonlítva.



-K: negatív kontroll
 +K: pozitív kontroll
 M: Φ X174/HaeIII molekula méret marker
 1-4, 7, 8: EBV pozitív betegminták
 5, 6: EBV negatív betegminták

2. ábra. EBV genomiális DNS kimutatása PCR módszerrel.

Az EBER-specifikus oligonukleotiddal végzett ISH során 41 beteg szövettani mintáját vizsgáltuk. A vizsgált minták közül 18 bizonyult pozitívnak. A 23 ISH negatív minta közül négy PCR vizsgálattal pozitív lett, IHC vizsgálattal LMP1 pozitív nem volt. A 3. ábrán az EBER RNS kimutatása látható ISH módszerrel.



3. ábra. EBER RNS kimutatása in situ hibridizációval. (200x) A Hodgkin-lymphoma szövettani képén az EBER pozitivitást a HRS sejtek sötétlen festődő magjai jelzik (nyíl).

Az EBV pozitív és negatív betegek csoportjainak (LMP1 pozitívitas alapján) jellemző klinikai adatait az 1. táblázatban mutatjuk be. Kiemelhető, hogy gyermekkorúaknál az EBV pozitív fiúk aránya a lányokhoz képest nagyobb volt, mint felnőttkorúaknál az EBV pozitív férfiak aránya a nőkhez képest, bár a különbség a kis esetszám miatt nem volt szignifikáns. A dohányzás az LMP1 pozitív betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt.

1. táblázat. EBV pozitív és negatív Hodgkin-lymphomás betegek jellemző klinikai paramétereinek összehasonlítása.

	EBV pozitív (n=47)	EBV negatív (n=62)	Szignifikancia
Nem			n.s.
Leány (1-14 év)	1	3	
Fiú (1-14 év)	5	1	
Nő	15 (37%)	26 (63%)	
Férfi	26 (45%)	32 (55%)	
Összes nő	16 (36%)	29 (64%)	
Összes férfi	31 (48%)	33 (52%)	
Átlagéletkor a HL diagnózisakor (év)	30 (11-74)	32 (3-73)	n.s.
Stádium			n.s.
I-II	21 (40%)	31 (60%)	
III-IV	26 (46%)	31 (54%)	
Általános tünetek			n.s.
A	25 (42%)	34 (58%)	
B	22 (44%)	28 (56%)	
Szövettani altípus			n.s.
MC	35 (50%)	36 (50%)	
NS	8 (35%)	15 (65%)	
LP	2	3	
LD	1	5	
NLP	0	2	
ND	1	1	
A HL manifesztációja			
Waldeyer lymphaticus torokgyűrű	2	2	n.s.
Cervicalis és supraclavicularis	34 (41%)	49 (59%)	n.s.
Axillaris	15 (62%)	9 (38%)	n.s.
Hilusi és mediastinalis	34 (43%)	46 (57%)	n.s.
Inguinalis, femoralis	2	4	n.s.
Abdominalis	18 (46%)	21 (54%)	n.s.
Hepatomegalia	4	8	n.s.
Splenomegalia	8	16	n.s.
Egyéb extranodalis	8	9	n.s.
Bulky-tumor	12 (39%)	19 (61%)	n.s.
Dohányzás	36 (63%)	21 (37%)	p<0,001
Etnikum (roma)	3	3	
8 általános vagy alacsonyabb iskolai végzettség	5	5	
Rossz szociális körülmények*	6	9	

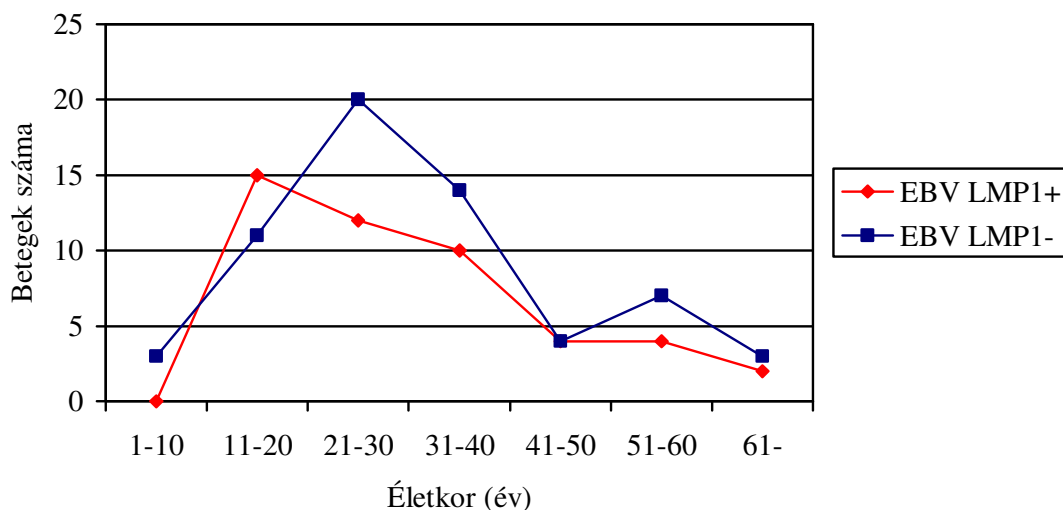
*Egy főre eső jövedelem a családban a minimálbér alatti.

Az EBV pozitív és negatív betegek kezelésében és kezelési eredményében szignifikáns különbség nem volt (2. táblázat).

2. táblázat. EBV pozitív illetve negatív Hodgkin-lymphomások kezelésének és a kezelésre való reagálásának összehasonlítása.

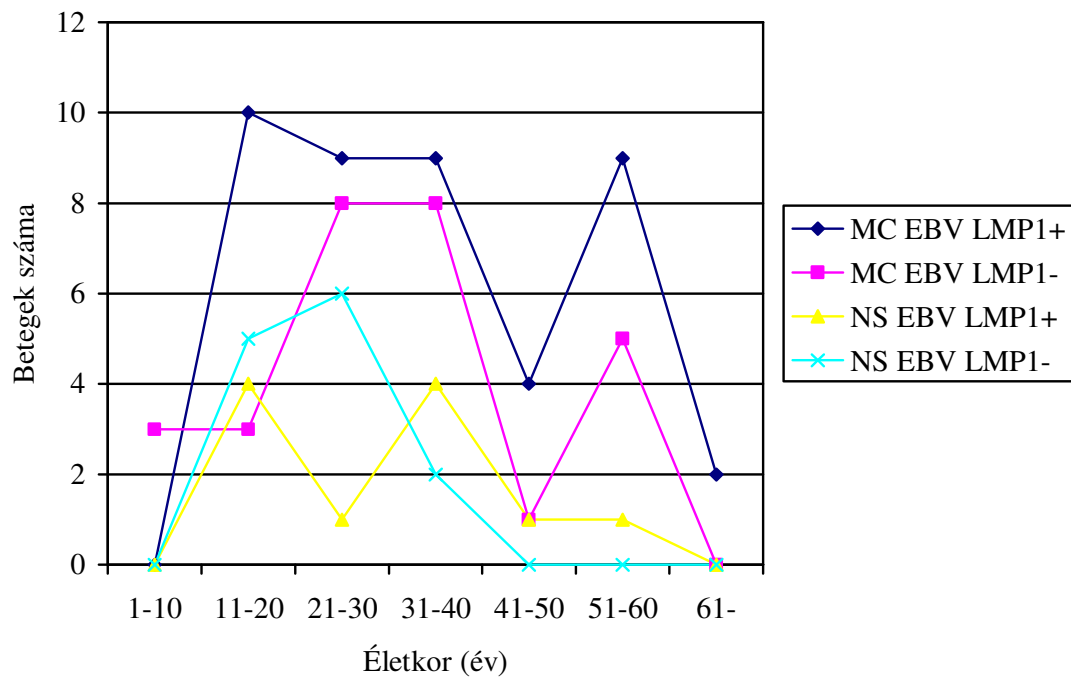
	EBV + (n=47)			EBV - (n=62)			
Terápia	KT	RT	CMT	KT	RT	CMT	Szignifikancia
Reagálás:							
KR	12 (38%)	1	19 (60%)	19 (34%)	3	34 (61%)	
PR	4	0	9	1	0	5	
NR	0	0	2	0	0	0	
Összesen	16 (34%)	1	30 (64%)	20 (32%)	3	39 (63%)	n.s.

Az LMP1 pozitivitás megoszlását az életkor függvényében a 4. ábrán mutatjuk be. A 11-20 éves korosztálynál, illetve az 51. évtől kezdődően találtunk nagyobb EBV asszociációs arányt, bár az eltérés nem volt szignifikáns ($p=0,725$).



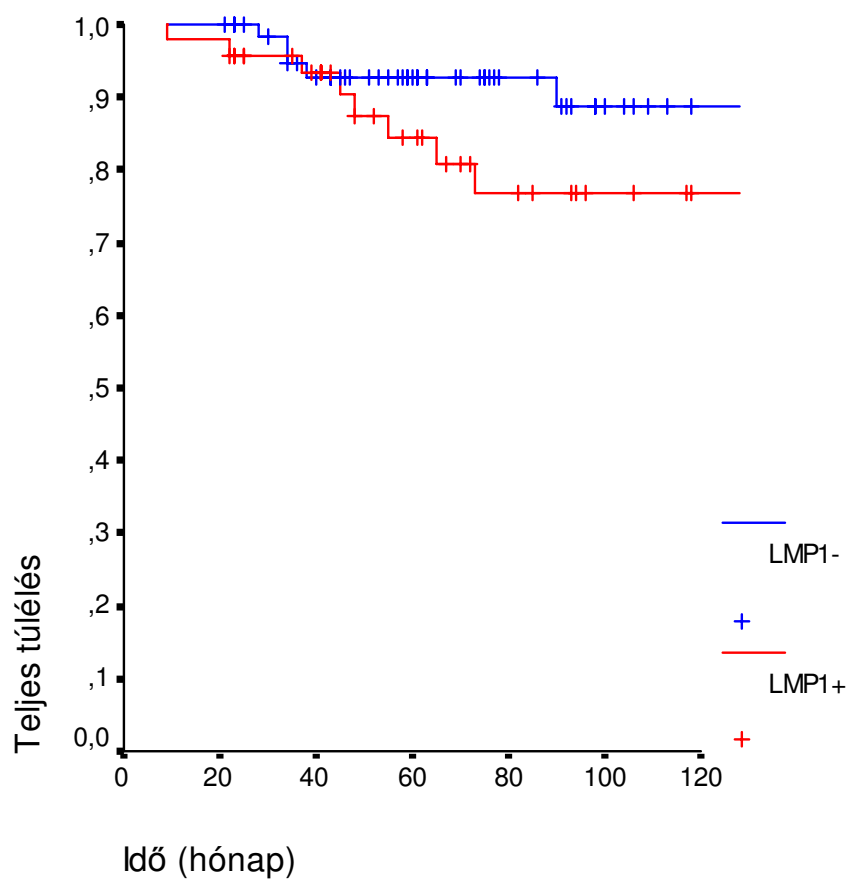
4. ábra. LMP1 pozitív és negatív Hodgkin-lymphomás betegek százalékos megoszlása az életkor függvényében.

A két leggyakoribb szövettani altípus, az MC és az NS, gyakoriságát az életkor és az LMP1 pozitivitás függvényében tekintve kiemelendő, hogy a 11-20 éves korosztályra az EBV pozitivitás és az MC szövettani altípus volt a jellemzőbb, akárcsak az 51. évtől kezdődően az idősebb korosztályra is. Emellett a 15-30 éves korosztályban az EBV negatív NS esetek, a 20-40 éves korosztályban az EBV negatív MC esetek halmozódása volt megfigyelhető (5. ábra).



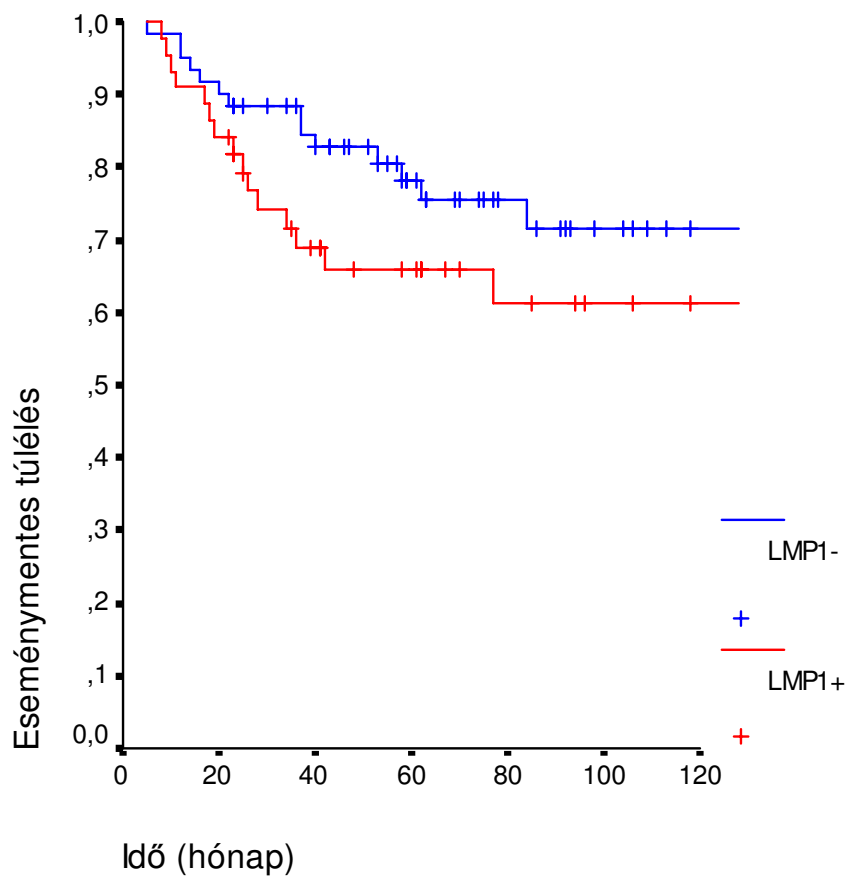
5. ábra. LMP1 pozitivitás összefüggése a két leggyakoribb szövettani altípussal (kevert sejtes (MC), nodular sclerosis (NS)) életkor szerinti megoszlásban.

Az EBV negatív betegek OS adatai kedvezőbbek voltak, de szignifikáns különbség nem volt ($p=0,159$) (6. ábra).



6. ábra. EBV pozitív és negatív Hodgkin-lymphomások teljes túlélése.

Az EBV pozitívak közül nyolcan haltak meg, hatan a HL-es alapbetegség, egy-egy beteg colon és bronchus carcinoma miatt. Az EBV negatívak között hat haláleset fordult elő, három esetben az alapbetegség, egy-egy esetben gége, colon és bronchus carcinoma volt a halálok. Az EFS-t vizsgálva ugyancsak az EBV negatív betegek kórlefolyása volt a kedvezőbb, bár a két csoport között szignifikáns különbség nem volt ($p=0,240$) (7. ábra).



7. ábra. EBV pozitív és negatív Hodgkin-lymphomás betegek eseménymentes túlélése.

HCV, HGV INFEKCIÓ VIZSGÁLATA BETEGEINKNÉL

111 HL-es beteg közül nested PCR vizsgálattal 10 esetben (9%) HCV, 9 betegnél (8,1%) HGV és ezek közül 2 betegnél (1,8%) HCV és HGV koinfekció igazolódott. A hepatitis vírus pozitív illetve negatív HL-esek klinikai jellemzőit a 3. táblázatban foglaltuk össze. Kiemelhető, hogy B tünetek a HCV illetve HGV infekciójú betegeknél szignifikánsan kisebb arányban voltak jelen.

3. táblázat. HCV illetve HGV pozitív és negatív Hodgkin-lymphomások klinikai jellemzői és kezelési adatai (összesen 111 beteg).

	HCV és HGV infekció nélkül (n=94)	HCV és/vagy HGV infekcióval (n=19)	Szignifikancia
Nem			n.s.
Nő	47	13	
Férfi	47	6	
Szöveti altípusok			n.s.
MC	53	10	
NS	31	7	
LP	2	0	
LD	8	2	
Stádium			n.s.
I-II	43	11	
III-IV	51	8	
Általános tünetek			p=0,032
A	60	17	
B	34	2	
Átlagéletkor a HL diagnózisakor (év)	32 (12-68)	31 (15-57)	
A HL átlagos fennállási ideje a HCV és HGV PCR vizsgálatakor (év)	10 (1-33)	8 (1-22)	
Kezelés			n.s.
RT	16	4	
KT	38	6	
CMT	40	9	
Kórlefolyás			n.s.
Az első kezeléstől KR	67	14	
Relapszus	27	5	
Kétszeri kezelés	18	3	
Többszöri kezelés	9	2	

Ismertek a HCV, HGV infekció kockázatonvelő tényezői, melyekre vonatkozó anamnesztikus adatokban a vizsgált betegcsoportoknál szignifikáns különbséget nem találtunk (4. táblázat).

4. táblázat. HCV illetve HGV infekcióra hajlamosító anamnesztikus adatok összehasonlítása a hepatitis vírus pozitív és negatív Hodgkin-lymphomásoknál.

	HCV -, HGV - (n=94)	HCV és/vagy HGV infekcióval (n=19)	Szignifikancia
*Vér-és vérvizsgálat 1992 előtt	2	1	
Vér-és vérvizsgálat 1992 után	1	0	
Akupunktúra, tetoválás, fülfútyasztás, testékszer, iv. drog, műtét	52	12	n.s.
Egészségügyi dolgozó	3	0	
Homosexuális, sexuális promiscuitas	2	0	
Rossz szociális és higiénés viszonyok	4	1	

* A vért és vérvizsgálatokat 1992 óta szűrjük Magyarországon HCV-re.

ELISA vizsgálattal a 111 HL-es beteg közül 1 volt (0,9%) HBV fertőzött. A HBV, HGV, HCV gyakoriságára vonatkozó adatainkat a HL-eseknél a magyarországi véradók infektációs rátájához hasonlítva az 5. táblázatban mutatjuk be.

5. táblázat. HCV, HGV (nested PCR vizsgálat alapján), HBV infekció (ELISA vizsgálattal) Hodgkin-lymphomás betegeknek és magyarországi véradóknál.

	HL-es betegek (n=111)	Gyakoriság a magyarországi véradóknál
HBV +	1 (0,9%)	0,5 % (Pár és mtsai 1999)
HGV +	9 (8,1%)	5,5 (Szabó és mtsai 1999)
HCV +, HGV +	2 (1,8%)	
HCV +	10 (9%)	1,6% (Héjjas és mtsai 1989) 0,73 (Barna és mtsai 1996)

IMMUNOLÓGIAI ELTÉRÉSEK VIZSGÁLATA ÉS HELICOBACTER PYLORI INFEKCIÓ HL-ES BETEGEINKNÉL

A 127 HL-es beteg CD3+, CD4+ sejtjeinek százalékos aránya szignifikáns csökkenést mutatott a kontrollcsoporthoz képest. A CD4+ sejtek kifejezett csökkenését HL-eseknél nem tudta kompenzálni a CD8+ sejtek arányának szignifikáns emelkedése sem. A T-sejtek százalékos arányának csökkenése mellett mind a CD19+ B-sejtek, mind a CD56+ NK-sejtek százalékos arányában szignifikáns emelkedést figyelhattunk meg a kontrollhoz hasonló adataihoz képest (6. táblázat)

6. táblázat. Lymphocyták és monocyták szubpopulációk meghatározása CD markerek pozitívítása alapján.

	Kontroll (n=60)	HL-es (n=127)	Szignifikancia	HP+HL-es (n=45)	HP- HL-es (n=82)	Szignifikancia
CD3+ sejt (%)	70,50±9,02	60,93±11,62	p<0,001	58,34±12,43	62,3±11,00	n.s.
CD4+ sejt (%)	45,37±9,41	34,89±9,52	p<0,001	33,27±10,31	35,90±9,00	n.s.
CD8+ sejt (%)	19,64±9,02	22,72±8,67	p<0,001	21,36±8,84	23,45±8,55	n.s.
CD19+sejt (%)	11,71±8,02	15,71±7,74	p<0,001	16,72±8,17	15,45±7,87	n.s.
CD56+ sejt (%)	10,89±12,38	15,92±6,49	p<0,001	18,77±15,49	15,49±6,69	n.s.
CD14+/CD16+ sejt (%)	7,90±14,82	6,35±15,14	p<0,001	2,26±2,02	13,96±15,98	p<0,001

Az aktivációs markerek esetében a CD3+ sejtek késői aktivitására jellemző HLA-DR expresszió szignifikáns emelkedését találtuk HL-eseknél. Szintén szignifikánsan

emelkedett a CD4+/CD25+ szabályozó T-sejtek százalékos aránya a kontrollcsoporthoz képest (7. táblázat).

7. táblázat. Aktivált és regulatórikus T sejtek arányának meghatározása.

	Kontroll (n=60)	HL-es (n=127)	Szignifikancia	HP+ HL-es (n=45)	HP- HL-es (n=82)	Szignifikancia
CD3+/CD69+ sejt (%)	0,96±0,45	0,91±0,54	n.s.	1,05±0,65	0,89±0,59	n.s.
CD3+/HLADR+ sejt (%)	2,97±2,36	8,27±5,58	<0,001	10,71±6,86	7,43±5,69	p=0,003
CD4+/CD25+ sejt (%)	4,55±2,23	6,36±3,60	<0,001	6,53±2,94	6,18±3,64	n.s.

HL-ben az IL-4-expresszio – a Tc2 sejtek kivételével - szignifikánsan csökkent. Az IL-10 expresszio mind a CD4+, mind a CD8+ sejtekben szignifikánsan emelkedett HL-seknél (8. táblázat).

8. táblázat. T sejt szubpopulációk meghatározása intracitoplazmatikus citokin szintek alapján Helicobacter pylori pozitív illetve negatív Hodgkin-lymphomásoknál és az egészséges kontroll csoportnál.

	Kontroll (n=60)	HL-es (n=127)	Szignifikancia	HP+ HL-es (n=45)	HP- HL-es (n=82)	Szignifikancia
Th1 CD4+/IFN γ +/IL4-	22,06±8,38	23,94±10,32	n.s.	23,44±9,31	24,25±10,96	n.s.
Th0 CD4+/IFN γ +/IL4+	2,19±0,93	0,86±0,91	p<0,001	0,83±0,91	0,87±0,10	n.s.
Th2 CD4+/IFN γ -/IL4+	1,12±0,42	0,40±0,55	p<0,001	0,38±0,61	0,41±0,72	n.s.
Tc1 CD8+/IFN γ +/IL4-	0,43±3,83	36,65±3,43	p<0,001	37,76±4,68	35,95±2,64	n.s.
Tc0 CD8+/IFN γ +/IL4+	1,01±0,74	0,79±0,69	p=0,002	0,78±0,67	0,8±0,80	n.s.
Tc2 CD8+/IFN γ -/IL4+	0,59±0,61	0,73±0,80	n.s.	0,71±0,85	0,73±0,78	n.s.
CD4+/IL10	2,85±4,85	6,86±7,57	p<0,001	6,98±7,88	6,81±7,63	n.s.
CD8+/IL10	3,63±4,98	6,43±5,00	p<0,001	7,62±7,00	5,02±6,82	p=0,033

A szolúbilis citokineket vizsgálva HL-seknél az IFN- γ szint a perifériás vérben szignifikánsan csökkent, míg az IL-10 szint emelkedett (9. táblázat).

9. táblázat. Szolúbilis citokinek meghatározása.

Szolúbilis citokin	HL-es beteg (n=127)	Egészséges kontroll (n=60)	Szignifikancia
IL-4	0,27 (0-177,4) pg/ml	0,95 (0,1-10,8) pg/ml	n.s.
IFN- γ	0,1 (0-289,1) pg/ml	10,47 (0-57,6) pg/ml	p<0,01
IL-10	9,19 (0-488,6) pg/ml	5,14 (0-31,91) pg/ml	p<0,01
TGF- β	0,66 (0,1-22,5) pg/ml	0,33 (0-29,54) ng/ml	n.s.

A 127 HL-es beteg közül ^{13}C urea kilégzési teszt alapján 45 (35%) volt HP pozitív, a 60 egészséges kontrollnál az infekció 25 betegnél (42%) volt kimutatható, jelentős különbség a vizsgált csoportok között nem volt. A szerológiai vizsgálatokkal kimutatott HP fertőzöttségi arányban és a virulencia faktor expressziójában a HL-esek és a kontroll csoport között szignifikáns eltérést nem találtunk (10. táblázat).

10. táblázat. Szerológiai vizsgálatok *Helicobacter pylori*-fertőzés és a virulencia faktor kimutatására.

	HL-es (n=127)	Kontroll (n=60)	Szignifikancia
Anti-HP-IgA	71 (56%)	32 (53%)	n.s.
Anti-HP-IgG	73 (57%)	36 (60%)	n.s.
Anti-CagA-IgA	64 (50%)	29 (48%)	n.s.
Anti-CagA-IgG	61 (48%)	30 (50%)	n.s.

A nemek fertőzöttségi aránya csaknem megegyezett: a 67 HL-es nő közül 27 (40%), a 60 HL-es férfi közül 18 beteg (30%) volt HP pozitív, míg a kontrolloknál ez az arány nőknél 13/32 (41%), férfiaknál 12/28 (43%). A HP pozitív és negatív HL-esek klinikai és kezelési adataiban számottevő különbség nem volt.

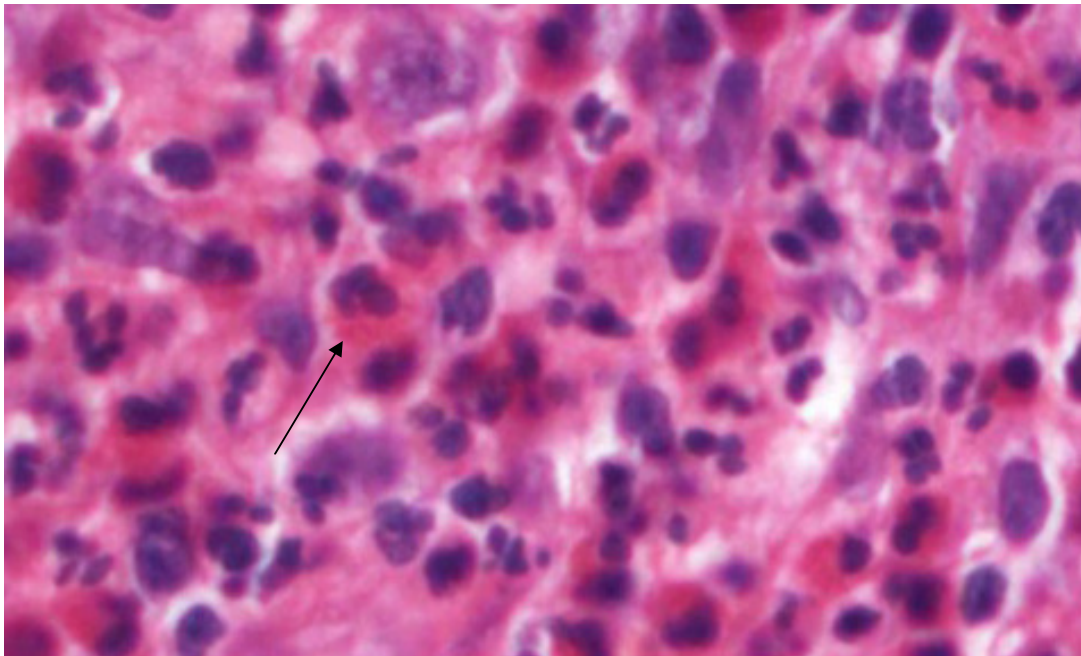
A HP fertőzés kockázatát növelő anamnesztikus adatokat vizsgálva (peptikus fekély az anamnézisben, gyomorrák a családban, gastroscopiás vizsgálat 5 éven belül, H_2 -receptor blockolók szedése, rossz szociális körülmények) a HP pozitív illetve negatív HL-eseknél szignifikáns különbséget nem találtunk, bár arányban több HL-esnél szerepelt rossz szociális körülmény (15% vs. 9%).

A lymphocyt szubpopulációkat tekintve nem volt lényeges eltérés a HP fertőzött és a nem fertőzött HL-es betegcsoport között (6. táblázat). A CD14+/CD16+ monocyták százalékos aránya a HP pozitív HL-eseknél szignifikánsan kisebb volt a HP negatívakhoz, sőt az egészséges kontrollokhoz képest is. Az aktivált és a regulatórikus sejteket vizsgálva, a késői aktivált CD3⁺/HLADR⁺ T-sejtek százalékos aránya a HP fertőzött betegcsoportban szignifikáns mértékben emelkedett a HP negatívakhoz képest (7. táblázat). Az intracitoplazmatikus citokinek vizsgálatakor a CD8+ sejtek IL-10 expressziója

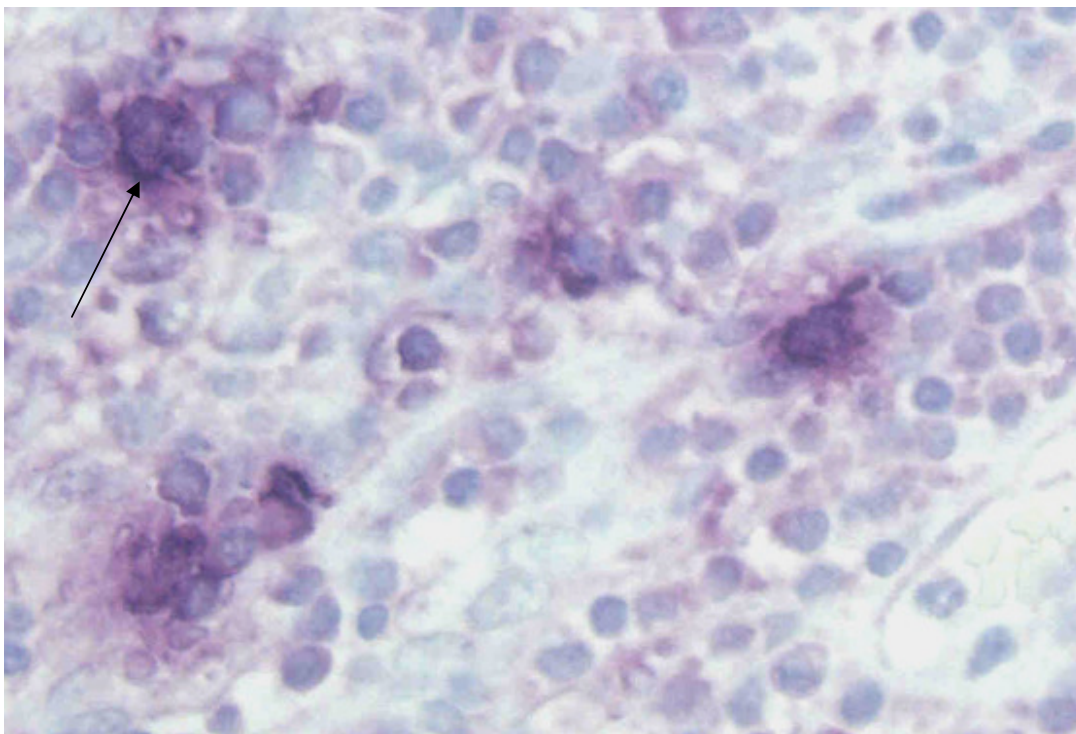
szignifikánsan emelkedett a HP fertőzött HL-es betegcsoportban a HP negatívakhoz képest (8. táblázat).

EOSINOPHIL ÉS HÍZÓSEJTEK PROGNOSZTIKAI JELENTŐSÉGÉNEK RETROSPEKTÍV VIZSGÁLATA HL-ES BETEGEK SZÖVETTANI MINTÁIBAN

Szöveti eosinophiliát a betegek 62%-ánál, mastocytosist 75%-ánál találtunk, eosinophil illetve hízósejt pozitív metszetet a 8. és 9. ábrán mutatunk be.



8. ábra. *Hodgkin-lymphomás beteg szövettani metszete, melyben az eosinophil sejtek mennyisége a reaktív sejtek több mint 5%-a (nyíl- eosinophil sejt, HE, 200x).*



9. ábra. Hodgkin-lymphomás beteg szövettani metszete, melyben a hízósejt mennyisége a reaktív sejtek több mint 5%-a (Tryptase ellenes monoklonális antitesttel végzett immunohisztokémiai vizsgálat, nyíl- hízósejt, 200x).

A HL-esek diagnóziskori átlagéletkora 33 év volt. Az eosinophil pozitívaknál az átlagéletkor 36 év (12-72 év), az infiltráció nélkülieknél 31 év (13-65 év) volt. A hízósejt pozitívaknál az átlagéletkor 34 év (12-72 év), a negatívaknál az átlagéletkor 30 év (15-54 év), jelentős eltérést nem találtunk. Az eosinophil, illetve hízósejt pozitívak és negatívak klinikai adatainak összehasonlításakor szignifikáns eltérést nem találtunk (11. táblázat).

11. táblázat. Hodgkin-lymphomás betegek klinikai jellemzői a szöveti eosinophilia illetve mastocytosis függvényében.

	Eosinophil- (n=37)	Eosinophil+ (n=67)	Hízósejt- (n=28)	Hízósejt+ (n=76)	Eosinophil+ Hízósejt+ (n=46)	Eosinophil- Hízósejt- (n=8)	Szignifikancia
Nem							n.s.
Nő	16 (43%)	34 (51%)	12 (43%)	38 (50%)	25 (54%)	5 (63%)	
Férfi	21 (57%)	33 (49%)	16 (57%)	38 (50%)	21 (46%)	3 (37%)	
Szövettani altípus							
MC	16 (43%)	33 (50%)	12 (43%)	37 (49%)	23 (50%)	5 (63%)	
NS	13 (35%)	22 (33%)	7 (25%)	28 (36%)	17 (37%)	0	
LP	2 (5%)	1 (1%)	1 (4%)	2 (3%)	0	0	
LD	2 (5%)	8 (12%)	5 (17%)	5 (7%)	4 (9%)	1 (12%)	
NLP	1 (3%)	0	1 (4%)	0	0	1 (12%)	
ND	3 (9%)	3 (4%)	2 (7%)	4 (5%)	2 (4%)	1 (12%)	
Stádium							n.s.
I-II	17 (46%)	30 (45%)	15 (54%)	32 (42%)	20 (43%)	4 (50%)	
Kedvező	6 (16%)	13 (19%)	6 (21%)	13 (17%)	8 (17%)	1 (13%)	
Kedvezőtlen	11 (30%)	17 (25%)	9 (32%)	19 (25%)	13 (28%)	3 (37%)	
III-IV	20 (54%)	37 (55%)	13 (46%)	44 (58%)	26 (57%)	4 (50%)	
IPS 0-3	16 (42%)	29 (44%)	11 (39%)	34 (45%)	21 (45%)	3 (37%)	
IPS ≥4	4 (12%)	8 (12%)	2 (8%)	10 (13%)	5 (10%)	1 (13%)	
Általános tünet							n.s.
A	16 (43%)	37 (55%)	12 (43%)	41 (54%)	26 (57%)	3 (37%)	
B	21 (57%)	30 (45%)	16 (57%)	35 (46%)	20 (43%)	5 (63%)	
Bulky tumor	3 (8%)	12 (18%)	4 (14%)	11 (15%)	4 (9%)	1 (12%)	n.s.

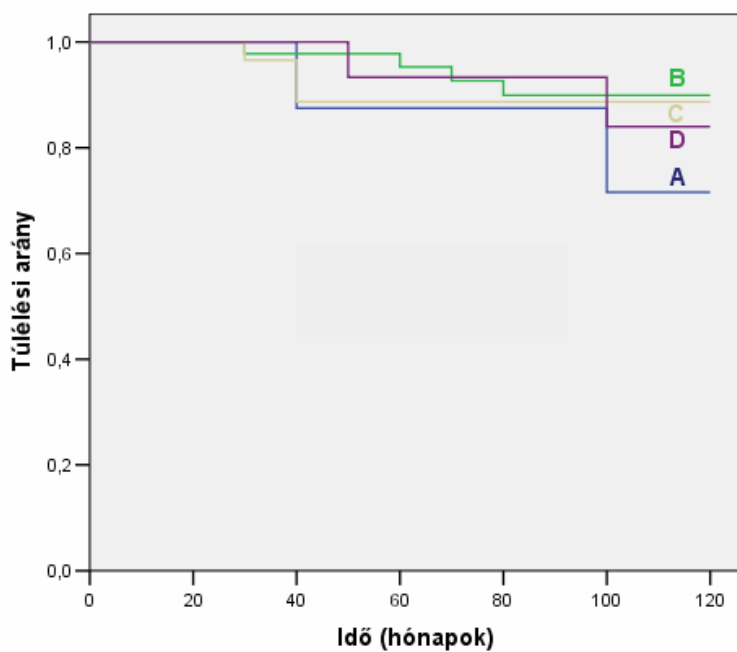
Az EBV pozitívitas és az eosinophilia illetve hízósejt infiltráció közötti összefüggést a 12. táblázat mutatja be, szignifikáns eltérés nem volt.

12. táblázat. Hodgkin-lymphomás betegek szövettani metszetében az Epstein-Barr vírus asszociáció (LMP1 pozitívitas alapján) az eosinophil illetve hízósejt pozitívitas függvényében.

Infiltráció	LMP1 + (n=26)	LMP1 – (n=46)	Szignifikancia
Eosinophil -	8 (31%)	18 (39%)	n.s.
Eosinophil +	18 (69%)	28 (61%)	n.s.
Hízósejt -	9 (35%)	8 (17%)	n.s.
Hízósejt +	17 (65%)	38 ((83%)	n.s.

Mind az OS, mind az EFS a szöveti eosinophilia illetve hízósejt nélkülieknél volt a legkedvezőbb, bár szignifikáns eltérést nem találtunk (szöveti eosinophilia vizsgálatokor $p=0,582$ illetve $p=0,307$; mastocytosis vizsgálatokor $p=0,092$ illetve $p=0,742$). A szöveti eosinophilia és a hízósejtes beszűrődés együttes hatásának vizsgálatokor (10-11. ábra) mind az OS ($p=0,719$), mind az EFS ($p=0,362$) az egyaránt eosinophil és hízósejt negatív

betegeknél volt a legjobb, míg a legkedvezőtlenebb az egyaránt eosinophil és hízósejt pozitívaknál volt, bár a különbség itt sem volt szignifikáns.



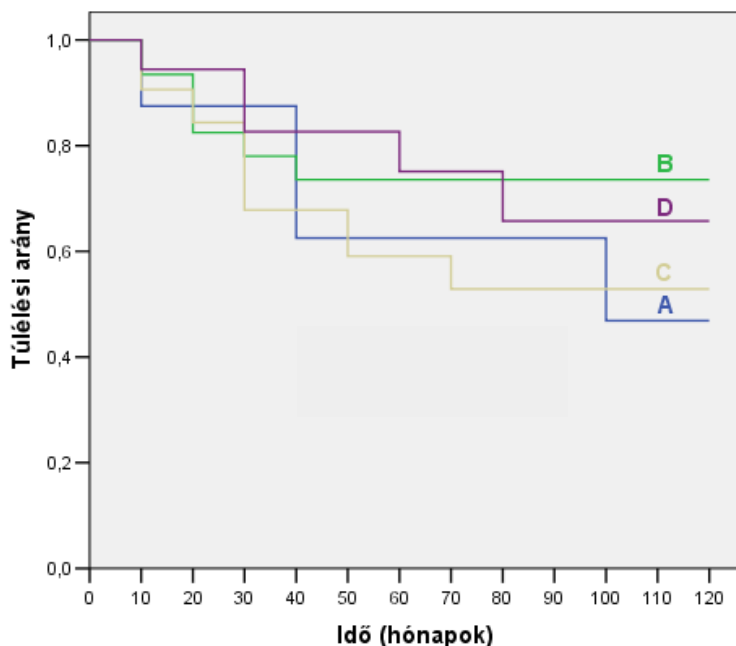
A: eosinophil +, hízósejt +

B: eosinophil -, hízósejt -

C: eosinophil +, hízósejt -

D: eosinophil -, hízósejt +

10. ábra. Hodgkin-lymphomás betegek teljes túlélése az eosinophil és hízósejtes infiltráció alapján.



A: eosinophil +, hízósejt +
 B: eosinophil -, hízósejt -
 C: eosinophil +, hízósejt -
 D: eosinophil -, hízósejt +

11. ábra. Hodgkin lymphomás betegek eseménymentes túlélése az eosinophil és hízósejtes infiltráció alapján.

A 104 HL-es közül retrospektív vizsgálatunk során 14 beteg halt meg. Az eosinophilia nélkülieknél négy haláleset történt, két betegnél a HL-es alapterbetegség, egy-egy betegnél tüdő illetve vastagbél daganat volt a halálok. Az eosinophil pozitívknál tíz halálesetből hét az alapterbetegség előrehaladása, egy-egy esetben pedig tüdő, máj daganat illetve szívinfarktus miatt következett be. A hízósejt nélkülieknél 5 haláleset fordult elő, három beteg a HL progressziója, két beteg tüdő tumor miatt halt meg. A hízósejt pozitívknál hat haláleset az alapterbetegség és egy-egy betegnél máj, vastagbél daganat illetve szívinfarktus miatt történt.

A klinikai gyakorlatban jelenleg használt prognosztikai tényezők alapján vizsgálva az EFS-t illetve OS-t, kedvező prognózisú betegeknél szignifikánsan jobb OS-t tapasztaltunk a kedvezőtlen prognózisúakhoz képest ($p=0,028$), az IPS 0-3 betegcsoportnál szignifikánsan kedvezőbb EFS ($p=0,013$) és OS ($p=0,008$) paramétereket találtunk az IPS ≥ 4 betegcsoporthoz képest.

MEDIASTINALIS BULKY TUMOR BETEGEINKNÉL, FDG-PET VIZSGÁLATTAL SZERZETT TAPASZTALATAINK

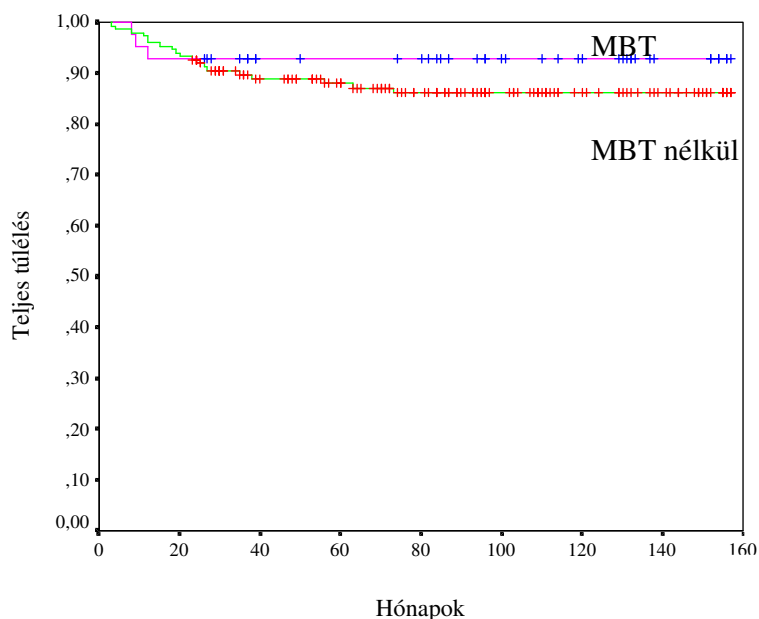
A 193 HL-es beteg közül 42 (22%) volt MBT-s. Az MBT-s HL-esek klinikai és kezelési adatait az MBT nélküliekhez hasonlítva a 13. táblázat tartalmazza. Az MBT-sek szignifikánsan nagyobb százalékban kerültek felismerésre a korai stádiumban és fiatalabbak voltak, bár a különbség nem volt szignifikáns. A szövettani altípusokat tekintve az MBT-sek között LP, NLP nem volt. A kezelésben jelentős eltérés volt, mivel az MBT-sek 100%-a kombinált kezelést kapott. Arányaiban több MBT-s betegnél történt HDT és a későbbiek folyamán AHSCT.

13. táblázat. MBT-s és MBT nélküli Hodgkin-lymphomások klinikai és kezelési adatai.

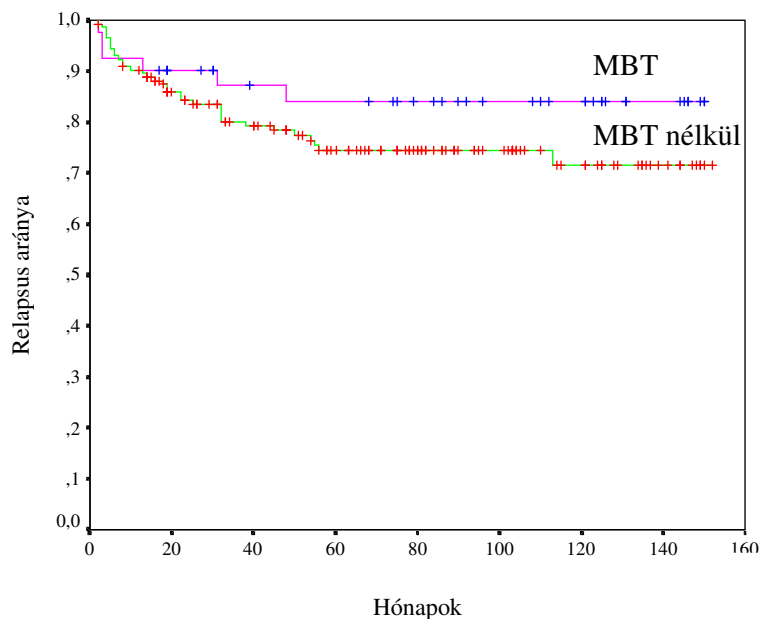
	MBT (n=42)	MBT nélküli (n=151)	Szignifikancia
Nem			n.s.
Férfi	25 (60%)	86 (57%)	
Nő	17 (40%)	65 (43%)	
Átlagéletkor a HL diagnózisakor	31 (14-57)	37 (13-70)	n.s.
Stádium			p=0,0230
I-II	22 (53%)	48 (32%)	
III-IV	20 (47%)	103 (68%)	
Aktívítási tünet			n.s.
A	22 (53%)	77 (51%)	
B	20 (47%)	74 (49%)	
Szövettani altípus			n.s.
MC	29 (69%)	88 (59%)	
NS	8 (19%)	33 (22%)	
LP	0	14 (9%)	
LD	3 (7%)	14 (9%)	
NLP	0	2 (1%)	
ND	2 (5%)	0	
Kezelés			
KT		54 (36%)	
RT		15 (10%)	
CMT	42 (100%)	82 (54%)	
Kezelés eredménye			n.s.
KR, CRu	41 (98%)	142 (94%)	
PR	1 (2%)	5 (3%)	
NR		4 (3%)	
Relapsusba került betegek	6 (14%)	35 (23%)	n.s.
I. relapsusig eltelt átlagos idő (hónap)	17 (2-48)	22 (2-113)	n.s.
Autológ őssejt transzplantáció	3 (7%)	5 (3%)	n.s.
FDG-PET vizsgálat	11 (26%)	20 (13%)	n.s.
Meghalt betegek	3 (7%)	19 (13%)	n.s.

Az MBT-sek közül három beteg halt meg, egy az alapbetegség progressziója, egy kardiális elégtelenség és egy infekció miatt. Az MBT nélküli HL-eseknél a 19 haláleset közül 14 az alapbetegség progressziója miatt következett be. A fennmaradó esetekben két betegnél

kardiális elégtelenség, egy-egy esetben cerebrovascularis keringési zavar, második tumor illetve infekció volt a halálok. Az OS és RFS jellemzőit a 12-13. ábrákon mutatjuk be az MBT-s és MBT nélküli HL-eseket összehasonlítva. Az ötéves (93% vs. 88%), 10 éves túlélés (93% vs. 87%) a két csoportot tekintve szignifikánsan nem különbözött ($p=0,321$). Az 5 éves (84% vs. 74%) illetve 10 éves (84% vs. 71%) RFS-t tekintve sem volt szignifikáns különbség ($p=0,216$), bár az MBT-seknél kevesebb relapsus volt, viszont a relapsus korábban jelentkezett.



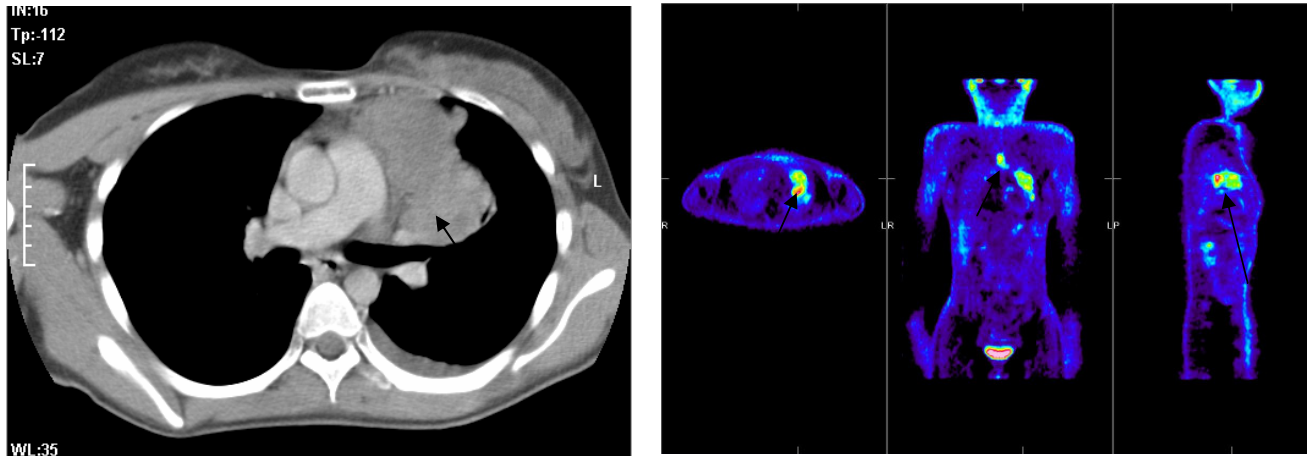
12. ábra. Teljes túlélés MBT-s és MBT nélküli Hodgkin-lymphomás betegeknél.



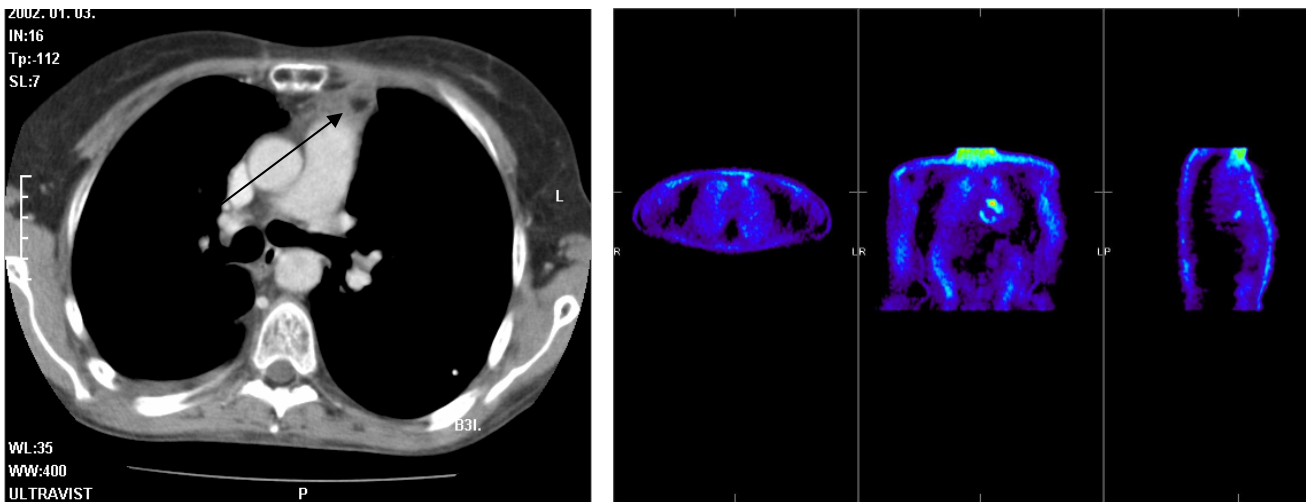
13. ábra. Relapsusmentes túlélés MBT-s és MBT nélküli Hodgkin-lymphomás betegeknél

Nyolc MBT-s betegnek összesen 11 FDG-PET vizsgálata volt. A vizsgálatok megoszlása: 3 mellkas, 2 nyak-mellkas és 6 teljestest. Az MBT nélkülieknél 19 betegnek összesen 20 vizsgálata volt, melyből 5 mellkas és 15 teljestest vizsgálat volt. Az FDG-PET vizsgálat indikációja MBT-s betegeknél minden esetben a kezelést követően, hagyományos képalkotó vizsgálattal kimutatható mediastinalis reziduális terime viabilitásának megítélése volt. MBT nélkülieknél a 20 FDG-PET vizsgálat közül 15 esetben mediastinalis residuum, 5 esetben egyéb lokalizációjú residuum volt a javallat. MBT-seknél a 11 PET vizsgálat közül hat volt negatív, négy pozitív és egy kérdéses pozitív, akinél a követés során progresszió nem alakult ki. A 4 pozitív vizsgálatot követően két betegnél történt szövettani vizsgálat (a betegek és módszerek részben ismertetett elveknek megfelelően) ebből egy HL pozitív volt és egy negatív (ez volt a tévesen pozitív eredményünk), így három beteg a PET vizsgálatot követően újabb kezelést kapott. A 6 negatív vizsgálat közül a betegek követése során - az átlagos követési idő 50 hónap (14-77 hónap) - öt esetben a HL nem jelentkezett, egy betegnél a vizsgálatot követő 23 hónappal később, mediastinoscopia során, biopsziával igazolt progresszió alakult ki. MBT nélkülieknél a 20 PET vizsgálat közül 11 volt negatív, nyolc esetben pozitív, amiből 2 eset tévesen pozitívnak bizonyult és 1 kérdéses pozitív, akinél a követés során relapsus ill. progresszió nem alakult ki. A 8 pozitív PET eredményű beteg közül háromban történt szövettani vizsgálat, ami két esetben HL negatív volt, 1

betegnél HL pozitivitás igazolódott. A PET vizsgálatot követően, MBT nélküli HL-eseknél hat betegnél indult újabb kezelés. A 11 negatív PET vizsgálatot követően 10 esetben a követési idő során, átlagosan 62 hónap (5-98 hónap), nem jelentkezett a betegség, egy betegnél a vizsgálatot követő 14 hónappal később progresszió alakult ki. A 14. ábrán mediastinalis residuum látható a CT-n és mellette az FDG-PET vizsgálat pozitív, élő tumorszövet igazolódott, a beteg további KT-ban részesült. A 15. ábrán mediastinalis residuum CT képe mellett a viabilitás megítélésére végzett FDG-PET negatív.



14. ábra. Mediastinalis residuum CT képe (nyíl) és pozitív FDG-PET vizsgálat (nyíl)



15. ábra. Mediastinalis residuum CT képe és negatív FDG-PET vizsgálat

MÁSODIK MALIGNUS TUMOR GONDOZOTT HL-ES BETEGEINKNÉL

534 HL-es közül 34 betegnél (7,2%) MMT-t diagnosztizáltunk, 26 alkalommal (5,5%) szolid neoplasmát, 8 esetben (1,7%) hematológiai malignitást. A MMT kialakulásával kapcsolatos részletes adatokat az 14. és 15. táblázatban foglaltuk össze.

14. táblázat. Szolid tumoros betegek részletes adatai

Életkor a HL diagnózisakor	Nem	Szövettani altípus	Stádium	HL terápia	Latencia idő (év)	Második tumor	Követés (életkor:év)
51	Nő	MC	I/A	RT	28	Bronchopulm.	Meghalt (79)
52	Nő	NS	III/A	CMT	2	Ismeretlen szolid neopl.	Meghalt (86)
39	Nő	MC	III/B	KT	18	Bronchopulm.	Meghalt (58)
30	Nő	LP	I/A	RT	21	Bronchopulm.	Meghalt (52)
36	Férfi	MC	III/B	KT	20	Gége	Él (10 éve)
18	Férfi	NS	II/A	CMT	18	Malignus fibrosus histiocy.	Meghalt (37)
31	Nő	NS	III/B	CMT	4	Uterus	Meghalt (40)
41	Férfi	MC	II/B	KT	12	Bronchopulm.	Meghalt (56)
39	Férfi	MC	III/B	KT	6	Bronchopulm.	Meghalt (45)
41	Férfi	MC	III/B	CMT	9	Bronchopulm.	Meghalt (51)
47	Férfi	MC	III/B	CMT	2	Bronchopulm.	Meghalt (49)
68	Férfi	LD	I/A	RT	1	Garat	Él (3 éve)
44	Nő	NS	II/A	RT	19	Sarcoma	Él (2 éve)
35	Férfi	MC	III/A	KT	33	Colorect.	Él (1 éve)
23	Férfi	NS	III/B	CMT	13	Malignus fibrosus histiocy.	Él (10 éve)
34	Férfi	NS	III/B	KT	14	Szájüregi	Él (14 éve)
39	Férfi	NS	III/B	CMT	17	Bronchopulm.	Meghalt (57)
52	Férfi	MC	II/A	CMT	9	Colorect.	Él (2 éve)
48	Férfi	LP	III/A	CMT	18	Bronchopulm.	Meghalt (66)
24	Férfi	LP	I/A	RT	21	Pajzsmirigy	Él (5 éve)
38	Férfi	MC	III/A	CMT	6	Bronchopulm.	Meghalt (45)
23	Nő	NS	II/A	CMT	22	Pajzsmirigy	Él (2 éve)
40	Nő	MC	II/A	CMT	2, 8	Uterus majd emlő	Meghalt (49)
21	Nő	LD	IV/B	CMT	14	Emlő	Él (13 éve)
59	Férfi	NS	II/A	RT	1	Bronchopulm.	Meghalt (62)
18	Nő	NS	II/A	KT	12	Emlő	Él (3 éve)

15. táblázat. Hematológiai tumoros betegek részletes adatai.

Életkor a HL diagnózisakor	Nem	Szövettani altípus	Stádium	HL terápia	Latencia idő (év)	Második tumor	Követés (életkor: év)
54	Férfi	MC	II/B	KT	2	NHL	Él (2 éve)
17	Férfi	MC	III/B	CMT	2	NHL	Meghalt (50)
37	Férfi	NS	II/A	CMT	12	MDS	Meghalt (50)
32	Férfi	MC	III/B	KT	9 hó	NHL	Meghalt (35)
64	Nő	MC	IV/B	KT	2	NHL	Él (3 éve)
51	Férfi	MC	II/A	KT	5	NHL	Él (8 éve)
54	Férfi	LP	II/B	CMT	9 hó	MDS	Meghalt (54)
52	Férfi	MC	II/B	KT	3	AML	Meghalt (55)

A szolid tumoros betegek átlagéletkora a HL diagnózisakor 38,1 év (18-59 év), a későbbi hematológiai malignitásoknál 45 év (17-64 év) volt. A hematológiai malignitásoknál a HL diagnózisakor a betegek általában idősebbek voltak, mint a későbbi szolid tumoros HL-esek. A latencia idő a szolid tumor megjelenése előtt átlagosan 13,5 év (1-33 év) volt, a hematológiai malignitásnál rövidebb időszak, átlagosan 3,2 év (9 hó- 12 év). A két 9 hónapos latenciaidejű hematológiai malignitásnál illetve a két 12 hónapos és két 24 hónapos latenciaidejű szolid tumornál, a tumormegkettőződési időszakot is figyelembe véve, a HL kezelése és a MMT kialakulása közötti kapcsolat nem egyértelmű. A 436 HL-es beteg közül, akiknél nem alakult ki MMT, 15 esetben történt splenectomia. A 34 MMT-s HL-s betegnél 2 esetben került sor splenectomiára. Szignifikáns különbség a splenectomia tekintetében nem volt. Az elemzett HL-es betegek klinikai és kezelési adatait a 16. táblázatban foglaltuk össze, szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk.

16. táblázat. Hodgkin-lymphomás betegek klinikai és kezelési adatai a második malignus tumor jelentkezése szempontjából (összesen 470 beteg).

	HL második malignitás nélkül (n=436)	HL-t követő szolid tumornál (n=26)	HL-t követő hematológiai tumornál (n=8)	Szignifikancia
Nem				n.s.
Nő	201 (46%)	10 (38%)	1	
Férfi	235 (54%)	16 (62%)	7	
Szövettani altípus				n.s.
MC	209 (48%)	11 (42%)	6	
LD	53 (12%)	2 (8%)	0	
LP	57 (13%)	3 (11%)	1	
NS	117 (27%)	10 (39%)	1	
Stádium				n.s.
I-II	147 (34%)	12 (46%)	5	
III-IV	289 (66%)	14 (54%)	3	
Általános tünetek				n.s.
A	225 (52%)	15 (58%)	2	
B	211 (48%)	11 (42%)	6	
Kezelés				n.s.
KT	149 (34%)	8 (31%)	5	
RT	51 (12%)	6 (23%)	0	
CMT	236 (54%)	12 (46%)	3	

MEGBESZÉLÉS

A HL első leírása óta napjainkra a korábban gyógyíthatatlan betegség mintegy 80%-ban gyógyíthatóvá vált. A kezelés megválasztásakor már nemcsak a betegség meggyógyítása a célunk, hanem tekintettel kell lennünk a gyógyult vagy hosszan túlélő HL-es betegek későbbi, jó életminőségére is. A klinikai kutatások mellett a másik fő irányvonal a HL etiológiája, mely napjainban is tisztázatlan. Eddig csak az EBV infekcióval kapcsolatosan léteznek meggyőző etiológiai adatok. A HL-esek EBV asszociációját Magyarországon eddig még nem vizsgálták. E hiány pótlására vizsgáltuk meg gondozott betegeink EBV asszociációját és ennek a kezelhetőségre, túlélésre gyakorolt hatását.

Az EBV DNS illetve RNS a HL-es szövetekben számos módszerrel mutatható ki. Az EBER ISH az EBV fertőzöttség klonalitásának meghatározására szolgál, melynek alapja minden egyes DNS molekula végén az ismétlődő terminalis fragmentek változó számban való jelenlétének kimutatása. Mind az IHC, mind az ISH módszerek lehetővé teszik a vírus lokalizációját a vizsgált mintában, és rutin módszerként végezhetők a formalin fixált, paraffinba ágyazott szövettani metszeteknél. A PCR vizsgálat nem képes az EBV genomot a daganatsejtekben lokalizálni (jelen munkánkban pl., hogy a HRS sejtek vagy a környezeti sejtek pozitívak), ellentétben az IHC és ISH módszerekkel. IHC vizsgálatunk során 109 HL-es közül LMP1 pozitivitást 47 mintánál találtunk, e minták mindegyike PCR vizsgálatral pozitív volt. ISH során 41 beteg szövettani mintájából 18 bizonyult pozitívnak. A 23 ISH negatív minta közül négy PCR vizsgálatral pozitív lett, IHC vizsgálatral LMP1 pozitív nem volt. A különbséget a PCR reakció érzékenyebb volta magyarázza. HL-es betegeink latencia típusa II-es volt, mivel minden eset EBNA 2 negatív volt.

A HL-esek EBV asszociációja országonként, földrészenként jelentősen eltér. Az EBV pozitivitás aránya az iparilag fejlettebb országokban kisebb, míg a kevésbé iparosodott illetve fejlődésében elmaradt területeken közepes illetve fokozott gyakoriságú (34, 74, 75). Betegeink 43%-os LMP1 pozitivitása a közepesen iparosodott országokra jellemző érték. Hasonló közép-európai országgént Horvátországban 100 betegből 24 (24%) (36), Csehországban 142 beteg közül 47 (33%) (35), Lengyelországban 135 beteg közül 44 (32%) volt LMP1 pozitív (37). A vizsgált észak-alföldi régióban a HL-eseknél az EBV asszociáció a környező felsorolt országokétól jelentősen nem különbözött, bár valamivel

nagyobb arányú volt. Ennek oka az lehet, hogy az észak-alföldi régió iparilag, gazdaságilag elmaradottabb területe Magyarországnak. HL-es betegeknel az EBV pozitivitas azonosítása egy újabb terápiás lehetőséget jelenthet az EBV által kódolt fehérjék elleni immunreakció kialakításával, például az LMP1, LMP2A ellenes cytotoxikus T sejtek adásával (76, 77).

Irodalmi adatok szerint HL-es betegeknel az EBV pozitivitas gyakoribb a férfiaknál és az MC szövettani altípus esetében (34, 43, 78, 79). Beteganyagunknál a vizsgált csoportokban a nemek arányában, illetve a szövettani altípusok tekintetében szignifikáns különbség nem volt kimutatható, bár nagyobb arányú EBV asszociációt mi is a férfiaknál illetve az MC-seknél találtunk. Razzouk és mtsai 26-26 gyermekkorú (1-14 év) HL-es beteget vizsgáltak meg az USA-ban illetve Brazília déli részén. Az esetek 57 illetve 58%-a volt EBV pozitív (EBER kimutatása történt), geográfiai különbség nem volt kimutatható (80). Eredményeikhez hasonlóan vizsgálatunk során a 10 gyermekkorú HL-es közül 6 volt EBV pozitív, s infekciós arányuk a felnőttekétől jelentősen nem tért el. Más szerzők eredményeihez hasonlóan az EBV pozitív betegek a negatívaktól - a HL diagnózisakor meglévő átlagéletkort, a klinikai stádiumokat, az általános tünetek jelentkezését tekintve – beteganyagunkban sem különböztek szignifikánsan (43, 79, 81). Murray és mtsai tapasztalataihoz hasonlóan a vizsgált két betegcsoport között nem találtunk szignifikáns különbséget a HL megjelenésének helyeiben sem (43). Axdorph és mtsai eredményeivel összhangban a bulky tumorok gyakoriságát a két csoportban hasonlóan találtuk (81). Irodalmi adat szerint az alacsony iskolai végzettség illetve a rossz szociális körülmények gyakoribbak az EBV pozitív HL-eseknél (82). Beteganyagunkban a fenti két paramétert tekintve azonban nem találtunk szignifikáns különbséget. A dohányzás az EBV pozitív HL-eseknél szignifikánsan gyakoribb volt. Glaser és mtsai (83) dohányzóknál az MC szövettanú illetve az EBV pozitív HL nagyobb gyakoriságát tapasztalták 19-79 éves korú nők adatait elemezve. Emellett azt találták, hogy a gyermekkori passzív dohányzás növelte a fiatal felnőttkori, NS szövettanú, EBV negatív HL gyakoriságát. Felvetették, hogy különbség lehet az EBV asszociáció gyakoriságában HL-eseknél rassz illetve etnikum szerint is (74) amit mi nem tapasztaltunk. Az EBV pozitívak illetve negatívak között egyaránt 3 roma etnikumba tartozó HL-es beteget találtunk.

Más szerzők adataihoz hasonlóan retrospektív vizsgálatunk alapján az EBV pozitívak illetve negatívak kezelése nem tért el szignifikánsan egymástól, akárcsak a betegek kezelésre való reagálása sem (36, 81). Murray és mtsai tapasztalatai szerint az EBV pozitív betegek a KT-re kedvezőbben reagáltak, hamarabb kerültek komplett

remisszióba (43). Feltételezték, hogy az EBV pozitív HL érzékenyebb a KT-re illetve a citoreduktív hatású KT után megmaradó EBV pozitív tumorsejtek targetjeivé válnak a citolízisnek (43). Ezzel összhangban Montalban és mtsai szerint is az LMP1 expresszió kedvező prognózist jelentett a HL-esek kemoterápiája esetén (42). Tapasztalataink szerint a KT-vel kezelték kezelésre való reagálása nem különbözött az EBV pozitívak és negatívak között.

Az LMP1 pozitivitás korcsoportonkénti megoszlását tekintve szignifikáns különbséget nem találtunk, de a 11-20 éveseknél illetve az 51. évtől kezdődően az EBV infekció gyakoribb volt a többi korosztályhoz képest, s e korosztályokban az MC szövettani altípus volt a domináló.

Jarrett nevéhez fűződik a HL-esek négy betegségtypusba való sorolása a HL és EBV asszociáció alapján (84). Az I. típus a fejlődő országokban gyakori, a 10 év alattiak EBV fertőzöttsége dominál, jellemző az MC szövettani altípus. A II. csoportban a 15-34 évesek EBV pozitivitása jellemző, jellegzetes szövettani altípus nem emelhető ki. A III. típusban elsősorban az 55 évnél idősebbek EBV asszociációja, s az MC szövettani altípus a leggyakoribb. A IV. típusban, a fejlett országokban, a főleg fiatal felnőttek EBV negatív, NS szövettani altípusú megbetegedése észlelhető. Beteganyagunk e csoportosítás alapján nem volt besorolható egyértelműen egyik betegségtypusba sem, bár bizonyos mértékben mindegyik betegségcsoport reprezentálódott, melyet valószínűleg a régiókban észlelhető eltérő területi-gazdasági fejlettség, iparosodottság és életszínvonal magyarázhat.

Nem egységes a vélemény az irodalomban HL-es betegeknek az EBV pozitivitás túlélésre kifejtett hatását illetően (40, 41, 43, 81, 85). Több szerző eredményeihez hasonlóan mi sem találtunk szignifikáns különbséget a két betegcsoportra jellemző OS értékekben (36, 81, 86), jóllehet svéd szerzők adataihoz hasonlóan az EBV pozitívak túlélése valamivel kedvezőtlenebb volt (40). Murray és mtsai az EBV pozitívak OS értékeit találták kedvezőbbnek 2 illetve 5 éves követési idő mellett, bár szignifikáns különbséget ők sem tapasztaltak (43). Az EFS-t vizsgálva is az EBV negatív betegek adatai voltak jobbak. Ezzel ellentétben Flawell illetve Krugmann és mtsai az EBV pozitívak kezelési kudarc mentes (FFS- failure free survival) paramétereit találták kedvezőbbnek (41, 86), bár szignifikáns különbséget saját eredményeinkhez hasonlóan ők sem tapasztaltak.

Összegezve tapasztalatainkat elmondható, hogy az EBV infekció a magyarországi HL-es esetek kialakulásában is jelentős szerepet játszhat, azonban az EBV asszociáció a HL-es betegek klinikai jellemzőire, kezelési eredményeire, teljes és eseménymentes

túlélésére nem volt szignifikáns eltérést előidéző hatással. Az EBV asszociáció prognosztikai szerepéről szóló ellentmondó, sporadikus vizsgálatok miatt a kérdés tisztázásra további, nagy esetszámú, nemzetközi vizsgálatok szükségesek.

A HL etiológiai vizsgálata során joggal vetődhet fel a lymphotrop tulajdonságú HCV illetve HGV esetleges szerepe e betegség kialakulásában. E vírusok fehérjetermékei kimutathatóak a lymphocytákban, melyek az EBV-hez hasonló mechanizmussal képesek a celluláris géneket-onkogéneket (c myc, bcl-2) aktiválni és sejtttranszformációt okozni. Másik lehetséges mechanizmusként a HCV illetve HGV krónikus antigénstimulusként lymphoid hyperplasiát okozva a folyamat késői szakaszán a lymphocyták klonális expansióját idézi elő, és kialakulhat a malignus lymphoma (87, 88).

Munkánk egyike volt - a nemzetközi irodalmat tekintve is - kis számú közleménynek, melyben a HCV illetve HGV infekció gyakoriságát vizsgáltuk HL-es betegek körében. A HGV pozitivitás Szabó és mtsai nested PCR vizsgálatai alapján magyarországi véradóknál 5,5%-os (89), európai területeken az átlagos fertőzöttséget a véradók körében 1-4%-ra teszik (90, 91). HL-es betegeinknél a HGV 8,1 %-ban volt kimutatható, ami mintegy másfélszerese a magyarországi véradók infekciójának. Persico és mtsai 71 HL-est vizsgálva 15%-os HGV fertőzöttséget tapasztaltak, ami az általuk vizsgált egészséges kontrollok 1,4%-os infekciós rátájához képest szignifikáns különbséget mutatott (92). Ugyanakkor Keenan és mtsai lymphoproliferatív betegségekben, így a HL-ben is, a HGV infekció gyakoribbá válását nem tapasztalták az átlagpopulációs értékekhez hasonlítva (93). A rendelkezésre álló irodalmi adatok ellentmondásosak voltak, eredményeink alapján a HGV pozitivitás és a HL közötti egyértelmű összefüggésre következtetni nem lehetett.

A HCV infekció 1,6%-ban volt kimutatható PCR vizsgálattal magyarországi véradók körében Héjjas és mtsai vizsgálatai alapján (94). Barna és mtsai PCR-rel szegedi véradóknál 0,73%-os infekciós rátát írtak le (95). Aszerint, hogy melyik értékhez viszonyítunk a HL-esek 9%-os HCV pozitivitása közel hatszorosa illetve tizenkétszerese a magyarországi véradókénak. Gasztonyi és mtsai adatai alapján Magyarországon az NHL-esek HCV infekciója PCR vizsgálattal 23,8%-os volt (96). Franciaországban harmadik generációs ELISA-val vizsgálva a lymphoproliferatív betegségben szenvedőket, a HCV infekció gyakorisága HL-eseknél az átlagpopulációs értékektől szignifikánsan nem tért el (97). Olasz szerzők 47 HL-es beteg közül kettőnél mutattak ki HCV infekciót PCR vizsgálattal, ami az átlagpopulációs értékektől nem különbözött (92). Vizsgálataink alapján

ellentétben a fenti nemzetközi adatokkal a HL-esek HCV infekciója jelentős volt, de a magyarországi NHL-esek infekciós rátáját nem érte el.

ELISA-val vizsgálva a HBV infekció Pár és mtsai adatai alapján magyarországi véradónál 0,5%-os (98), HL-eseknél 0,9%-ban volt kimutatható, lényeges különbséget nem találtunk.

A hepatitis vírus pozitív illetve negatív betegcsoportok között a klinikai jellemzőkben, a B tünetek kivételével, és az alkalmazott kezelések arányában szignifikáns különbség nem volt. Hasonlóképpen a hepatitis infekcióra hajlamosító anamnesztikus adatokat összehasonlítva sem találtunk eltérést.

Eredményeink alapján az alábbiakat emeljük ki illetve tartjuk megfontolásra alkalmasnak. A HCV, HGV, HBV hasonló módon terjednek, ennek ellenére egyedül a HCV infekció gyakorisága tért el jelentősen HL-eseknél a kontroll populációhoz képest, ami a HCV etiológiai szerepére is utalhat a HL kialakulásában. A HL-es betegek gondozása során figyelmet kell fordítanunk a hepatitis infekcióra, szövődményeire és az infekció kezelésére. A HCV etiológiai szerepe többé-kevésbé elfogadott a B-sejtes NHL keletkezésében, ennek ellenére országonként illetve azonos országon belül területenként, etnikumonként is jelentős különbségek vannak az NHL-esek fertőzöttségében. Hasonló különbségek a HL és a HCV, illetve HGV viszonylatában is valószínűek. A HCV illetve HGV infekció etiológiai szerepének a tisztázására HL-ben további nagy beteganyagon végzett vizsgálatok szükségesek.

A HL-es betegek gondozásában, a terápiás döntésekben segítséget jelenthet e betegcsoport immunstátuszának ismerete. HL-seknél régóta ismert a celluláris immundeficiencia, ami már a betegség kezdeti szakaszában is kimutatható, annak előrehaladtával súlyosbodhat (99, 100). Földünkön az egyik legelterjedtebb a HP infekció, megvizsgáltuk, hogy a HL-eseknél tapasztalható immunregulációs zavar mellett a betegek fogékonyabbak-e erre a fertőzésre, immunológiai státuszukban van-e változás a HP infekció hatására.

Daganatos nyirokcsomókban a CD4+ sejtek dominanciája mellett leírták az RS-sejtek elpusztításáért felelős CD8+ és CD56+ sejtek hiányát, amelynek indirekt igazolásaképpen vizsgálataink során a HL-esek perifériás vérében a Th1 (CD4+) sejtek százalékos arányának csökkenése mellett a citotoxikus CD8+ T sejtek, valamint a CD56+ NK-sejtek százalékos arányának szignifikáns emelkedését mértük. HL-ben a daganatos nyirokcsomókban található Th2-túlsúlyhoz képest (21) munkánk során a HL-es betegek perifériás vérében relatív Th1-túlsúlyt tapasztaltunk. Ez a TH1 túlsúly azonban nem az

IFN- γ termelés fokozódásával, hanem az IL-4 expresszió csökkenéséből adódóan jött létre. A daganatos nyirokcsomók IL-4 túlsúlya, valamint a perifériás vér Th2 típusú sejteinek csökkenése alátámasztotta azt a teóriát, miszerint az IL-4 termelő – döntően CD4+, emellett CD8+ - lymphocyták a nyirokcsomókba vándorolhatnak (101). Az IL-10 termelése nem kapcsolható egyértelműen a Th1- vagy Th2-sejtekhez. Del Prete és mtsai humán Th1 és Th2 sejtklónokban egyaránt kimutatták az IL-10 mRNS-ét, mindkét sejttípus felülűszójában mérték a szolúbilis IL-10-et, és az IL-10-ről bebizonyították, hogy gátolta a klónok proliferációját és citokintermelését (102). HL-ben szignifikánsan emelkedett mind a CD4+, mind a CD8+ sejtek IL-10 expressziója a kontrollegyenekhez képest, ezt a szolúbilis IL-10 koncentrációjának fokozódása is kísérte. Az IL-10 mennyiségének fokozódása hozzájárulhatott a HL-ben észlelt immunszuppresszióhoz, ami egyrészt korrelált azzal az eredményünkkel, hogy fokozódott HL-esekben az IL-10 termelő CD4+/CD25+ sejtek százalékos aránya. HL-esek szérumában a szolúbilis citokinek közül a TGF- β koncentrációját is vizsgáltuk. Nagyok voltak az egyedi eltérések, a TGF- β sem a kontrollokból, sem a betegekben nem követte a gausi normáeloszlást, de mégis kimutatható volt egy tendenciájában emelkedett TGF- β koncentráció a HL-esek szérumában, ami közvetetten szintén összefüggésbe volt hozható a CD4+/CD25+ sejtek százalékos arányának fokozódásával.

Tapasztalataink szerint HL-eseknél a HP infekció gyakorisága az egészséges kontroll csoporttól szignifikánsan nem különbözött. Hasonló módon AIDS-es betegekben, ahol az immundeficiencia jelentős, a HP infekció nem gyakoribb az átlagpopulációs értéknél (103). A virulencia faktorok közé tartozó CagA jelenlétét a HP infekció agresszívebb formájának tartják, tyrosine foszforiláció révén hatással van a gazdasejtben levő Ras, Myc oncoproteinekre (104, 105). Német szerzők 15 gyomor MALT lymphomás beteget vizsgálva mindegyiknél ki tudták mutatni a CagA pozitivitást (106). Vizsgálatunk során a HL-esek CagA pozitív HP infekciós aránya a kontroll csoporttól szignifikánsan nem különbözött. Ezek alapján úgy tűnik, hogy a betegekben észlelt immunhiány nem befolyásolta a HP infekció gyakoriságát és virulenciáját. A HP pozitív és negatív HL-esek klinikai és kezelési adataiban számottevő különbség nem volt. Vagyis egy előrehaladottabb, intenzívebb kezelést igénylő HL a HP fertőzöttség gyakoriságára nem volt hatással.

A HP pozitív illetve negatív HL-esek között nem volt értékelhető különbség a Th, Tc, illetve a B és NK sejtek, a korai aktivált T lymphocyták százalékos arányában. A

lymphocyták aktiváltsági állapotát ténylegesen jelző krónikusan aktivált CD3+/HLADR+ sejtek fokozott expresszióját találták Diaz és mtsai B sejtes lymphomákban (107). Hasonlóan eredményeikhez HL-eseknél a CD3+/HLADR+ sejtek százalékos aránya szignifikánsan emelkedett az egészséges kontrollokhoz képest. A HP pozitív HL-eseknél a CD3+/HLADR+ sejtek százalékos aránya tovább növekedett, szignifikánsan nagyobb volt az infekció nélküli betegekhez képest. Irodalmi adat szerint infekció során a CD3+/HLADR+ expressziója jelentős mértékben fokozódik (108), így a CD3+/HLADR+ sejtek százalékos arányának HP pozitív HL-eseknél megfigyelt növekedése általánosságban a fertőzés részjelensége lehetett. A CD14 az ún. mintázatfelismerő receptorok közé tartozik, expressziója a perifériás vér monocytáira jellemző, a CD16 kis affinitású Fc- γ III típusú receptor (109). A CD14+/CD16+ sejtek fontosak a fertőzés során az antigén prezentációban, a phagocytosisban, szöveti macrophagokra jellemző szerepet játszanak, arányuk növekedését krónikus gyulladásos folyamatokban, sepsisben, bakteriaemiában tapasztalták (109, 110). A HP pozitív HL-eseknél a CD14+/CD16+ sejtarány szignifikánsan kisebb volt a HP negatívakhoz, sőt az egészséges kontrollokhoz képest is, ez a sejtarány-csökkenés összefüggésben lehetett a HP fertőzéssel. HP-vel fertőzött HL-esekben a CD8+ sejtek IL-10 termelése szignifikánsan nagyobb volt, mint a fertőzés nélküli betegekben, illetve az egészséges kontrollokban. A HP pozitív betegeknek mind a gyomorbiopsziás mintájukban, mind a perifériás vérükben a mononukleáris sejtek fokozott IL-10 termelését tapasztalták (111). HP infekciójú HL-eseknél a T sejtek IFN- γ termelése és a szérumban mérhető IFN- γ szint, annak ellenére, hogy az IL-10 gátolja a T sejtek IFN- γ secretióját (112), a HP mentesektől szignifikánsan nem különbözött. Dukers és mtsai EBV-vel fertőzött, illetve a fertőzéstől mentes HL-eseknél szintén nem tapasztaltak eltérést a citokin kaszkád regulálásában szerepet játszó IFN- γ expressziójában (113).

Összegezve tapasztalatainkat elmondható, hogy a HL-eseknél megfigyelhető immunreaktivitás változások, s a korábbi antitumor kezelések immunszupprimáló hatása ellenére a HP fertőzés gyakorisága, illetve virulenciája nem tért el az egészséges kontrollok csoportjától. A HP pozitív HL-eseknél szignifikánsan fokozódott CD8+/IL-10 termelés és emelkedett CD3+/HLADR+ százalékos sejtarány mellett a sejtek csökkent mértékű CD14+/CD16+ expresszióját találtuk. A CD3+/HLADR+ sejtek százalékos aránya növekedésének oka általánosságban infekció, mely lehetett a HP fertőzés is. A CD14+/CD16+ sejtek arányának csökkenése összefüggésben állhatott a HP infekció

monocyták proliferációját gátló hatásával. A fertőzöttség következménye lehetett a CD8+ sejtek fokozott IL-10 termelése is, melynek pontos mechanizmusa nem ismert.

A HL-eseknél alkalmazható adekvát kezelés megválasztásához újabb prognosztikai markerek klinikai gyakorlatban való elterjedésére lenne szükség, kiegészítve a jelenleg is használatos, döntően klinikai paramétereket. E biológiai prognosztikai markereknek könnyen vizsgálhatónak, kis költségigényűnek kellene lennie, s jó lenne, ha már a HL diagnózisakor rendelkezésünkre állnának. E szellemben vizsgáltuk retrospektíve a HL-es szövettani metszetben a hízósejtes illetve eosinophil sejtes beszűrődés prognosztikai szerepét. Szöveti eosinophiliát a betegek 62%-ánál találtunk, ami jól korrelált von Wasielewski és mtsai eredményeivel (71), 75%-ban volt kimutatható a hízósejtes beszűrődés. Molin és mtsai 123 minta közül 113-nál (92%) találtak pozitivitást (pozitívnak tekintették a metszetet, ha átlagosan 10< hízósejt volt jelen látóterenként) (114). Eredményeink szerint mind az eosinophil, mind a hízósejtes beszűrődés az MC és az NS esetében közel azonos arányban fordult elő, a legritkább klasszikus HL-ben mások tapasztalataihoz hasonlóan LP-ben volt (71, 115), NLP-ben pedig nem fordult elő. Irodalmi adat szerint NLP-ben az eosinophil infiltráció rendkívül ritka (116). Axdorph illetve Enblad és mtsai az NS esetében szignifikánsan gyakoribbnak találták az eosinophil sejtes beszűrődést (116, 117), míg Molin illetve Crocker és mtsai a hízósejt pozitivitást az NS szövettani altípusban találták a legjellemzőbbnek (71, 72, 118). Teruya-Feldstein és mtsai tapasztalatai szerint a szöveti eotaxin szint arányos a szöveti eosinophilia mértékével, s a legnagyobb eotaxin szintet NS esetében mérték (119). Axdorph és mtsai eredményeihez hasonlóan nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a betegség stádiumát, általános tünetek jelentkezését, a betegek nemét vizsgálva a szöveti eosinophilia és hízósejtes beszűrődés függvényében, ugyanakkor a bulky tumorosoknál szignifikánsan gyakoribb volt vizsgálatukban az eosinophil infiltráció (117), míg mi ilyen összefüggést von Wasielewski és mtsai adataihoz hasonlóan nem tapasztaltunk (71). A gyakorlatban általánosan használt prognosztikai tényezők megoszlása betegeinknél a szöveti eosinophil illetve hízósejtes infiltráció előfordulásával nem mutatott szignifikáns összefüggést.

Az EBV infekció során a HRS sejteken megjelenő LMP1 hasonló hatást vált ki, mint a tumorban a szöveti eosinophil sejtek, in vitro és in vivo vizsgálatokban egyaránt a HRS sejtek növekedését serkentik, az NF- κ B-t, CD40-t aktiválják (71, 120, 121). Bár hatásmechanizmusuk a tumor növekedésére azonos, de e két tényező egymást nem helyettesíti, Axdorph és mtsai eredményeihez hasonlóan az LMP1 pozitivitás tapasztalataink szerint nem befolyásolta az eosinophilia megjelenését a szövetekben (117).

Teruya-Feldstein és mtsai sem találtak összefüggést a szöveti eotaxin szint és az EBV infekció jelenléte között (119).

Akár önmagában a szöveti eosinophiliát illetve a hízósejtes beszűrődést, akár a kettő együttesét vizsgáltuk, az OS illetve EFS tekintetében a legkedvezőtlenebb eredményeket az eosinophil illetve hízósejtes beszűrődés esetén tapasztaltuk, a legkedvezőbbeket e sejtes infiltráció nélkülieknél, bár szignifikáns különbséget egyik esetben sem találtunk. Molin és mtsai az RFS-t találták rosszabbnak a hízósejtes beszűrődéskor (114, 122). Glimelius és mtsai felvetették, hogy a hízósejtes beszűrődésnél tapasztalható kedvezőtlenebb túlélési eredmények hátterében nemcsak a hízósejtek CD30L pozitivitása által kiváltott, a HRS sejteknél tapasztalható NF- κ B aktiválódás állhat, de az IL-8 termelés fokozása révén a tumor fejlődését segíthetik az angiogenesis serkentésével is (123). Ez a feltevés azonban nem nyert bizonyítást. Axdorph és mtsai az eosinophil sejtes beszűrődés szerepét vizsgálva nem találtak szignifikáns különbséget az EFS-t tekintve, eredményeinkhez hasonlóan (117). Ugyanakkor von Wasielewski, Enblad, Toth és mtsai szöveti eosinophilia esetén szignifikánsan rosszabb kezelési kudarcmentes, EFS illetve OS jellemzőket tapasztaltak (71, 116, 124).

Eredményeink kontrolljaként a klinikai gyakorlatban elterjedt, kedvező-kedvezőtlen, illetve IPS beosztás alapján is vizsgáltuk betegeink túlélését. Kedvező prognózisú betegeknél szignifikánsan jobb OS-t tapasztaltunk a kedvezőtlen prognózisúakhoz képest, az IPS 0-3 csoportnál szignifikánsan jobb EFS és OS paramétereket találtunk az IPS $4 \leq$ betegcsoporthoz képest. Ilyen arányú, szignifikáns eltérést az eosinophil illetve hízósejtes infiltrációjú betegeknél a beszűrődés nélküliekhez képest, nem tudtunk kimutatni.

Összefoglalásként elmondható, hogy ellentétben a szolid tumorokkal, ahol a tumort infiltráló eosinophil sejtek megjelenése kedvezőbb prognózist jelent (125), HL-eseknél mind az OS, mind az EFS kedvezőtlenebb volt eosinophil illetve hízósejtes beszűrődés esetén, bár szignifikáns eltérés e sejtes infiltráció nélküliekhez képest nem volt. Az irodalmi adatok megoszlanak a szöveti eosinophilia szerepét illetően, a hízósejtes beszűrődéssel kapcsolatos vizsgálatok száma kevés. Tapasztalataink alapján úgy tűnik, hogy a szöveti eosinophilia és mastocytosis (akár együttes) prognosztikai ereje sem jelent előnyt a jelenleg érvényes klinikai gyakorlat számára. A kérdés meggyőző eldöntésére a centrumok nagyszámú HL-es betegeinek további vizsgálatait javasoljuk.

A jobb terápiás eredmények és a kezelési szövődmények csökkentése érdekében számos a betegre és a betegsége jellemző tényezőt figyelembe kell venni. Ezek megfelelő

ismerete segít egyes betegek „alulkezelésének” elkerülésében, amely a HL okozta halálozás növekedéséhez vezet, másrészt a „túlkezelés” okozta szövődmények illetve halálozás is elkerülhetővé válik. Ennek megfelelően beteganyagunkban vizsgáltuk az MBT-vel rendelkező HL-esek prognosztikai, klinikai és kezelési sajátosságait, illetve CRu esetén az FDG-PET klinikai gyakorlatban való használhatóságát.

Az MBT meghatározása az évtizedek folyamán változott, a Mauch (126) kritériumrendszert felváltotta a Cotswolds-i (13), amit még általánosan használnak, bár számos közleményben már az 5-8 cm-nél nagyobb mediastinalis terimét is MBT-nek tekintik (127, 128). MBT-s betegeink Cotswolds-i kritériumok alapján meghatározott 22%-os előfordulási gyakorisága az irodalmi adatokkal jó egyezést mutatott (129, 130). Longo és mtsai adataihoz hasonlóan az MBT-s betegeink között több volt a férfi (131), míg mások inkább női dominanciát észleltek (132, 133), a nemek aránya közötti eltérés azonban egyik vizsgálatban sem volt szignifikáns. A betegek stádiumát illetően szignifikáns eltérések voltak az MBT-s betegek javára, az MBT nélkülieknél több volt az előrehaladott stádiumú beteg. Ezzel kapcsolatban Mauch és mtsainak 1982-es eredménye érdekes, akik masszív mediastinalis érintettséggel rendelkező I. és II. stádiumú betegek relapsus arányát és túlélését hasonlították össze MBT nélküli, de extranodális, intrathoracalis kiterjedéssel járó III. és IV. stádiumú betegeikkel. Azt találták, hogy az MBT-s betegeknél a kedvezőbb stádium ellenére gyakrabban alakult ki relapsus, túlélésük is rosszabb volt, így az MBT-t a stádiumtól független rossz prognosztikai tényezőnek tartották (130). Figyelemre méltó, hogy a jelentős tumortömeg ellenére nem jelentkezett gyakrabban aktivitási tünet az MBT-seknél, a B tünetek megoszlása közel azonos volt a két csoportban. Behar és mtsai észlelései szerint az MBT-os betegek alig egynegyedénél fordult elő szisztémás tünet (132). MBT-s betegeink között az NS és MC szövettani altípus volt a leggyakoribb, akárcsak az MBT nélkülieknél. MBT-seknél azonban LP altípusú beteget nem észleltünk és az LD altípus is ritkábban fordult elő, olasz és angol szerzők adataihoz hasonlóan (131, 133). MBT-s betegeink a HL diagnózisakor más közlemények adataihoz hasonlóan fiatalabbak voltak (131, 133). Az MBT-s HL-esek az irodalmi adatokkal egyezően CMT-t kaptak (többségében ABVD+RT) (134), s eredményeinket tekintve az OS, RFS más szerző munkájával egyezést mutatott (134).

Összehasonlítva a vizsgált két csoport OS és RFS paramétereit elmondható, hogy az MBT-s betegek gyógyulási esélyei a korábbi évtizedek tapasztalataival ellentétben (135, 136) nem voltak rosszabbak a MBT nélküliekhez képest, ami magyarázható volt a nagy tumor volumen kedvezőtlen hatását ellensúlyozó alacsonyabb átlagéletkorral, a kedvezőbb

tumor stádiummal, s a CMT-vel. Igaz, a két csoportot tekintve a CMT, az arányaiban több HDT és AHSCT, PET vizsgálat az MBT-s betegek gyógyulását költségesebbé tette a másik csoporthoz képest. Az sem hagyható figyelmen kívül, hogy a CMT késői szövődményei esetleg még évek, évtizedek múlva is jelentkezhetnek még, amelyek a hosszú távú túlélést befolyásolhatják.

A kezelést követően visszamaradó intrathoracalis residuum gyakorisága mintegy 20%-os a HL-eseknél, de NHL-eseknél is (137), ami az újabb terápia szükségességének eldöntését tekintve gondot okoz. Korábban a residuum malignitásának megítélésére csak invazív beavatkozás állt rendelkezésre, elsősorban mediastinoscopia, thoracoscopia, a CT vezérelt tübiopszia kevésbé volt eredményes (137). Lehetőségként számba jöhetett a várákozás is, de amennyiben élő tumorszövet maradt, akkor a progresszió valószínű volt és később sokkal kedvezőtlenebb helyzetben kényszerültünk ismét tumor ellenes kezelésre. Az azonnali, ismételt terápia viszont - lehet, hogy feleslegesen – a kezelés korai és késői szövődményeinek kockázatát, a gyakran fiatal betegeken tovább növelte. Non-invazív vizsgálatként a PET, elsőként a Közép-Európai régióban, 1994 óta elérhető betegvizsgálati módszer Magyarországon. A PET felhasználási köre sokrétű, CRu esetén segít elkülöníteni az életképes tumort a fibrosus szövettől (138, 139), a tumorok primer ellátás előtti stádium felmérése pontosabb, mint a szokványos képalkotó vizsgálatokkal (140, 141, 142, 143) és a csontvelőbiopsziával azonos arányban kimutatható a csontvelő érintettsége is (144). Újabban a PET-CT nyer egyre nagyobb teret. A PET használatában gátat csak a vizsgálat költsége és a korlátozott betegvizsgálati szám jelenthet, bár ez a szám az utóbbi időben szerencsére bővült.

Gyakorlatunkban az FDG-PET vizsgálat indikációja a kezelést követően, a hagyományos képalkotó vizsgálatokkal kimutatható mediastinalis reziduális nyirokcsomó volt. MBT nélkülieknél mediastinalis illetve egyéb lokalizációjú residuum volt a javallat. Nyolc MBT-s betegünknek történt összesen 11 FDG-PET vizsgálata, illetve 19 MBT nélküli betegünknek 20 vizsgálata. Eredményeinket tekintve MBT-seknél a négy pozitív vizsgálat közül egy bizonyult tévesen pozitívnak, MBT nélkülieknél azonos arányban a nyolc pozitív esetből kettő volt tévesen pozitív. Német szerzők adatai szerint 28 hónapos átlagos követési idő során 10 pozitív FDG-PET eredményű beteg közül négy vizsgálati eredménye volt tévesen pozitív (143). Naumann és mtsai HL-es CRu-s betegeknél négy pozitív FDG-PET vizsgálatot követően egy betegnél tapasztalták relapsus kialakulását a vizsgálatot követő 6 hónappal később, egy betegnél a tévesen pozitív eredmény oka eosinophil granuloma volt, két betegnél a tévesen pozitív eredmény eredetét nem tudták

kimutatni (128). Betegeinknél a tévesen pozitív eredmények okát nem találtuk. Számos tényező okozhat tévesen pozitív eredményt. Sugárterápiát követően legalább 1,5 hónapot, kemoterápia után 1 hónapot érdemes várni az FDG-PET vizsgálat előtt (145), ellenkező esetben gyakran tévesen pozitív eredmények észlelhetők, mivel radio/kemoterápiát követően steril gyulladásos folyamatok alakulhatnak ki a sejtek fokozott radiofarmakon felvételével (146). Sandherr és mtsai toxoplasma gondii infekciót találtak a tévesen pozitív FDG-PET vizsgálat hátterében, amely az infekció kezelését követően megszűnt (145). Az infekció során jelenlévő aktivált granulocyták, macrophagok tumorról összetéveszthető hypermetabolikus területeket eredményezhetnek (145), de leírták a post-partum uterus vagy a vérző uterus fokozott FDG felvételét is (147). MBT-s betegeinknél a hat negatív FDG-PET vizsgálat után egy esetben következett be relapsus a vizsgálatot követően 23 hónappal később. MBT nélkülieknél a 11 negatív FDG-PET vizsgálat után egy esetben alakult ki relapsus a vizsgálat után 14 hónappal. A két vizsgált csoportban összesen két kérdéses pozitív vizsgálat után a betegek remisszióban maradtak. Naumann és mtsai adatai szerint CRu-s HL-seknél 39 negatív FDG-PET vizsgálat után átlagosan 35 hónapos követési idő során a betegek remisszióban voltak, akárcsak a három kérdéses pozitív eredményű beteg (128). Tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján a negatív PET vizsgálatok legalább egy évig közel 100%-ban biztosítanak arról, hogy progresszió illetve relapsus nem alakul ki (128, 143). A pozitív vizsgálatok prediktív értékét viszont számos tényező befolyásolja. Ilyen lehet a gyulladás, infekció jelenléte, a kezelések vége és a PET vizsgálat között eltelt idő, és más egyenlőre még ismeretlen faktorok.

Összegezve tapasztalatainkat megállapítható, hogy az MBT-s betegek OS és RFS jellemzői az MBT nélküliekétől szignifikánsan nem különböztek. Az FDG-PET vizsgálatok és klinikai követéses adatok eredményeink alapján jó egyezést mutattak.

A HL-es betegek életminőségét és életkilátásait meghatározó egyik legfontosabb kezelési szövődmény a MMT jelentkezése. Gyakran évek illetve évtizedek telnek el a betegség jelentkezéséig. Kezelési szokásaink az elmúlt évtizedekben változtak. E kezelési szövődmény nyomonkövetéséhez időről időre elemeznünk kell gondozott betegeinknél a MMT jelentkezését, így következtetéseket vonhatunk le a helyes kezelés megválasztásához. Beteganyagunkban ezért mértük fel a MMT jellemzőit.

34 esetben (7,2%) MMT jelentkezett, 26 alkalommal szolid neoplasma (5,5%), 8 betegnél (1,7%) hematológiai malignitás. Az irodalmi adatok többségéhez képest beteganyagunkban a MMT gyakorisága kisebb volt, különösen a hematológiai malignitásoknál (148, 149). A DEOEC II. sz. Belgyógyászati Klinikán Ujj és mtsai 166

HL-es betegük között 2 secunder heveny leukémia kialakulását észlelték (150). Hasonlóan az általunk tapasztalt, az irodalmi adatok többségéhez képest kisebb MMT-gyakorisághoz, az Országos Onkológiai Intézet 529 HL-es beteganyagában Várady és mtsai is csak 18 secunder neoplasmát diagnosztizáltak (151). Betegeinknél az alacsonyabb MMT gyakoriság magyarázható volt a korábbi évtizedekre jellemző, az irodalmi adatokhoz képest kevésbé intenzív kezelésekkel, s a rövidebb túlélési időekkel. Átlagos betegkövetési időnk 10,2 év (9 hó-33 év) volt, az MMT gyakorisága viszont a követési idők növekedésével emelkedik. Slanina és mtsai adatai alapján: 5, 10, 15, 20 év elteltével 1,5%, 4,2%, 9,4%, és 21% a MMT előfordulása, szolid tumoroknál 1,2%, 3,1%, 7,9% és 19%, NHL jelentkezésénél 0,1%, 0,9%, 1,4%, és 1,9%, leukémia esetében 0,1%, 0,3%, 0,6%, és 0,6% (152).

Beteganyagunkban a leggyakoribb szolid tumor a tüdődaganat volt. Irodalmi adat szerint az RT kockázatonövelő tényező, a tüdődaganat rizikója nő az alkalmazott sugárdózis nagyságával és akkor, ha a sugárzás a tüdő területét is érinti (153). Leírták, hogy a MOPP kezelést követően nagyobb a kockázat és a kezelések számával fokozódik (154). A 11 tüdőtumoros betegünk közül nyolcan kaptak kemoterápiás kezelést önmagában, illetve kombinált kezelésként, alkilálószer mindegyikük terápiájában szerepelt. 7 esetben történt irradiáció, a besugárzási mezők mindegyike a mellkast is magában foglalta. Ismert a dohányzás kockázatonövelő hatása. A 11 tüdőrákos beteg közül négy anamnézisében szerepelt dohányzás. 3 betegnél emlőtumort diagnosztizáltunk. Irodalmi adat szerint az emlőrák kialakulásának kockázata emelkedik a HL miatt kezelt nőbetegekben az átlagpopulációhoz képest (155), különösen azoknál, akiknél a pubertás és 30 éves koruk közötti periódusban történt az RT (156), felvetik továbbá a splenectomia kockázatonövelő szerepét is (157). E betegeknél jó szűrővizsgálati lehetőség a mammographia. A 3 emlőtumoros betegünk közül kettő a HL kezelésekor 25 éven aluli volt (18 illetve 21 éves, RT is történt), splenectomia egy beteg anamnézisében szerepelt. 2 betegnél pajzsmirigyrák alakult ki, mindkettő ezt megelőzően nyaki területet is érintő RT-ben részesült. A nyaki irradiáció szerepét a pajzsmirigyrák kialakulásában irodalmi adat is valószínűsíti (158). Svéd közlemény szerint a pajzsmirigyrák előfordulása mintegy négyszeresére emelkedik a HL kezelését követően (159). Az átlagpopulációban egyik leggyakoribb daganattípus, az emésztőrendszeri rákok előfordulása beteganyagunkban nem volt kiemelkedő.

A hematológiai malignitások között irodalmi adattal egyezően leggyakoribb az NHL volt (148). Leírják, hogy a CMT-t követően fordul elő a legnagyobb gyakorisággal (160). Az 5 NHL-s betegünk közül 4 KT-t kapott, 1 beteg részesült CMT-ben. Két

betegnél diagnosztizáltunk MDS-t. Kialakulásában kockázati tényezőként írják le a HL kezelésekor a 40 éven felüli életkort, a splenectomiát és a KT-t (160). Mindkét betegünk kapott KT-t, amely alkilálószeret tartalmazott, splenectomia anamnézisükben nem szerepelt, a HL miatti kezeléskor 37 illetve 53 évesek voltak. Egy betegnél jelentkezett leukémia, AML formájában. A leukémiák fokozott előfordulását írták le RT-t és mustarnitrogent tartalmazó kezelést követően (161). Más közleményben fokozott kockázati tényezőnek találták a HL kezelésekor a 40 éven felüli életkort, az előrehaladott tumorstádiumot, a splenectomiát és az önmagában alkalmazott KT-t (162). Esetünkben a beteg a HL kezelésekor 52 éves volt, az AML a HL kezelését követően 3 év múlva alakult ki, a beteg KT-t kapott, amely alkiláló ágenszt tartalmazott, anamnézisében splenectomia szerepelt.

A HL kezelése során a későbbi szolid tumoros betegek esetében a 20 KT-s kezelésből 17 esetben a CV(O)PP és variánsai szerepeltek. A hematológiai malignitást megelőzően a 8 KT-s kezelésből 6 esetben a CV(O)PP-t illetve variánsait kapták. Irodalmi adattal egyezően az alkilezőszert tartalmazó kezelések aránya kiemelkedő volt (163). Az alkilezők a DNS láncok között keresztkötést hoznak létre, melynek következménye a transzkripció gátlása, mutagenitás. A 436 HL-es, MMT nélküli beteg kezelése során 15 esetben történt splenectomia, a 34 MMT-s betegnél két esetben. Így elmondható, hogy az irodalmi adatoktól eltérően (164, 165) más irodalmi adattal egyezően (166) betegeink körében a splenectomia nem növelte a MMT kialakulásának kockázatát.

Magyarország a világ országai között az elsők között szerepel a daganatos halálozásban és a rákhalálozás emelkedő tendenciát mutat napjainkban is (167). A HL kezelése manapság eredményesebb, nő a hosszan túlélő betegek aránya. A hosszabb túlélés lehetőséget ad a MMT kifejlődéséhez illetve detektálására. Ugyanakkor a napjainkban alkalmazott kezelések kevésbé karcinogének, mint korábban. A felsorolt ellentétesen ható folyamatok eredménye a MMT kialakulása szempontjából ma még kérdéses, de a HL-esek között a nagyobb MMT arány valószínűsíthető átmenetileg az elkövetkező években, illetve évtizedekben, részben a korábbi kezelések eredményeként is. Ezt követően a napjainkban alkalmazott kevésbé karcinogén terápia hatására (alkilezőszerek háttérbe szorulása, érintett mezős irradiáció a kiterjesztett mezős helyett, a kisebb sugárdózis) remélhetőleg a MMT arányának csökkenése várható. A HL kezelésének megtervezésekor már nem elég a gyógyításra törekednünk, de a későbbi szövődményeket, köztük a MMT kockázatának csökkentését is figyelembe kell vennünk, a gondozás során pedig fokozott figyelmet kell fordítanunk az esetleges MMT-ra utaló tünetekre.

ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk eredményeit és az új megállapításokat a következőkben foglalom össze:

1. Az EBV infekció a magyarországi HL kialakulásában is jelentős szerepet játszhat, mivel a betegek mintegy felében az EBV kimutatható. Az EBV pozitivitás gyakoribb a férfiaknál és az MC altípus esetén. Beteganyagunk egyik HL-EBV asszociáció betegségmodellbe sem volt besorolható, azonban az egyes betegcsoportok többé-kevésbé reprezentálódtak. Az EBV asszociációjú HL-es betegek kezelési és túlélési eredményei nem különböztek szignifikánsan az infekció nélküliekétől. **2. A magyarországi HL kialakulásában a HGV-nek a szerepe nem valószínű, a HCV etiológiai tényezőként nem kizárható.** **3. Az immunológiai eltéréseket tekintve HL-eseknél** az IL-10, TGF- β túlprodukcióját találtuk, mely a HL kialakulásának egyik tényezője is lehet. HL-es betegekben a **Helicobacter pylori infekció** gyakorisága és virulenciája nem különbözött az egészséges kontroll csoportétól. A HP pozitív HL-esekben észlelt CD3+/HLADR+ sejtek arányának és a CD8+ sejtek IL-10 expressziójának növekedése, valamint a CD14+/CD16+ monocyták arányának csökkenése a HP infekció következménye is lehetett. **4. Az eosinophil és hízósejtek vizsgálatának HL-es betegek szövettani mintáiban** nem tapasztaltuk prognosztikai szerepét, s így véleményünk szerint, nem jelent előnyt a klinikai gyakorlat számára. A kérdés eldöntésére a centrumok nagyszámú HL-es betegeinek együttes vizsgálatát javasoljuk. **5. Megerősítettük, hogy CMT alkalmazásával a mediastinalis bulky tumorról** rendelkezők kezelési és túlélési eredményei nem térnek el szignifikánsan a többi HL-eshez képest. Bizonyítottuk, hogy az **FDG-PET** alkalmas a HL-es betegek kezelés utáni reziduális tumorszövete életképességének megítélésére és így segítséget jelent a további terápiás lépések eldöntéséhez. **6. Igazoltuk, hogy a második malignus tumor gondozott betegeinknél** jelentős kezelési szövődmény, mintegy 8%-ban fordult elő, leggyakoribb szolid tumor a tüdődaganat, leggyakoribb hematológiai malignitás az NHL volt. A szolid neoplasmák a kezelést követően akár évtizedekkel később is jelentkezhetnek. Időben történő felismerésükre a betegek gondozása során fokozott figyelmet kell fordítani, a jelenlegi HL-es kezelési elvek mellett gyakoriságuk várhatóan csökkenni fog.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Hodgkin T: On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Trans Med Chir Soc London. 1832; **17**: 68-114.
2. Wilks S: Cases of lardaceous disease and some allied affections, with remarks. Guy's Hosp Rep. 1856; **17**: 103-132.
3. Wilks S: Cases of enlargement of the lymphatic gland and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. Guy's Hosp Rep. 1865; **11**: 56-67.
4. Langhans T: Das maligne lymphosarkom (pseudoleukämie). Virchow's Arch F Path Anat. 1872; **54**: 509-537.
5. Sternberg C: Über eine eigenartige unter dem bilde der pseudoleukämie verlaufende tuberculose des lymphatischen apparatus. Z Heilk. 1898; **19**: 21-90.
6. Reed DM: On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to tuberculosis. John Hopkins Hosp Rep. 1902; **10**: 133-196.
7. Kaplan HS, Dorfman RF, Nelsen TS, et al: Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease. Analysis of indications and patterns of involvement in 285 consecutive, unselected patients. Natl Cancer Inst Monogr. 1973; **36**: 291-301.
8. Kaplan HS: Hodgkin's disease. Harvard University Press, Cambridge. 1980; 117-145.
9. Miller TP, Byrne GE, Jones SE: Mistaken clinical and pathologic diagnoses of Hodgkin's disease: a Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep. 1982; **66**: 645-651.
10. Musshoff K: Prognostic and therapeutic implications of staging in extranodal Hodgkin's disease. Cancer Res. 1971; **31**: 1814-1827.
11. Atkinson K, Austin DE, McElwain TJ, et al: Alcohol pain in Hodgkin's disease. Cancer. 1976; **37**: 895-899.
12. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res. 1971; **31**: 1860-1861.
13. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989; **7**: 1630-1636.
14. Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1998; **339**: 1506-1514.

15. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al: Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1991; **114**: 361-365.
16. Jackson HJ, Parker FJ: Hodgkin's disease II. Pathology. *N Eng J Med.* 1944; **231**: 35-44.
17. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB: Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer.* 1966; **19**: 317-344.
18. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, et al: Report of the nomenclature committee. *Cancer Res.* 1966; **26**: 1311.
19. Anagnostopoulous I, Hansmann M, Fransilla K, et al: European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood.* 2000; **96**: 1889-1899.
20. Poppema S: Immunology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin. Haematol.* 1996; **9**: 447-457.
21. Poppema S, Potters M, Emmens R, et al: Immune reactions in classical Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol.* 1999; **36**: 253-259.
22. MacMahon B: Epidemiological evidence of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer.* 1957; **10**: 1045-1054.
23. Guttenshon N, Cole P: Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1981; **304**: 135-140.
24. Correa P, O'Connor GT: Epidemiologic pattern of Hodgkin's disease. *Int J Cancer.* 1971; **8**: 192-201.
25. VanRooyan C: Etiology of Hodgkin's disease with special reference to B. tuberculosis avis. *Br Med J.* 1933; **1**: 50-51.
26. Lin JC, Lin SC, Luppi M: Geographic sequence variation of latent membrane protein 1 gene of Epstein-Barr virus in Hodgkin's lymphomas. *J Med Virol.* 1995; **45**: 183-191.
27. Jarret RF: Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002; **13(suppl 1)**: 23-29.
28. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al: Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2003; **349**: 1324-1332.
29. Thomas RK, Re D, Wolf J, et al: Part I: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol.* 2004; **5**: 11-18.
30. Jarrett RF, Gallagher A, Jones DB, et al: Detection of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease: relation to age. *J Clin Path.* 1991, **44**: 844-848.

31. Kuppers R: B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol.* 2003; **3**: 801-812.
32. Young LS, Rickinson AB: Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer.* 2004; **4**: 757-768.
33. Iwatsuki K, Yamamoto T, Tsuji K, et al: A spectrum of clinical manifestations caused by host immune responses against Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama.* 2004; **58**: 169-180.
34. Young LS, Murray PG: Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene.* 2003; **22**: 5108-5121.
35. Macak J, Habanec B, Fabian P: Detection of Epstein-Barr virus in Hodgkin's lymphoma (pattern the Czech Republic). *Neoplasma.* 2000; **47**: 156-161.
36. Glavina-Durdov M, Jakic-Razumovic J, Capkun V, et al: Assessment of the prognostic impact of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression in Hodgkin's disease. *Br J Cancer.* 2001; **84**: 1227-1234.
37. Kordek R, Jesionek-Kupnicka D, Biernat W, et al: Expression of the latent membrane protein of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. Age and subtype distribution in Polish patients. *Acta Haematol Pol.* 1996; **27**: 15-20.
38. Germán P, Beck Z, Semsei I, et al: Az Epstein-Barr vírus patogenetikai szerepének tanulmányozása magyarországi B-sejtes non-Hodgkin lymphomás betegekben. *Orv Hetil.* 2003; **47**: 2619-2624.
39. Clarke CA, Glaser SL, Dorfman RF, et al: Epstein-Barr virus and survival after Hodgkin disease in a population-based series of women. *Cancer.* 2001; **8**: 1579-1587.
40. Enblad G, Sandvej K, Sundstrom C: Epstein-Barr virus distribution in Hodgkin's disease in an unselected Swedish population. *Acta Oncol.* 1999; **38**: 425-429.
41. Krugmann J, Tzankov A, Gschwendtner A, et al: Longer failer-free survival interval of Epstein-Barr virus-associated classical Hodgkin's lymphoma: a single-institution study. *Mod Pathol.* 2003; **6**: 566-573.
42. Montalban C, Abaira V, Morente M, et al: Epstein-Barr virus-latent membrane protein 1 expression has a favorable influence in the outcome of patients with Hodgkin's disease treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2000; **39**: 563-572.
43. Murray PG, Billingham LJ, Hassan HT, et al: Effect of Epstein-Barr virus infection on response to chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *Blood.* 1999; **94**: 442-447.

44. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al: Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *New Engl J Med*. 1995; **332**: 413-418.
45. Shuggart YY, Hemminki K, Vaittinen P, et al: A genetic study of Hodgkin's lymphoma: an estimate of heritability and anticipation based on the familial cancer database in Sweden. *Human Genetics*. 2000; **106**: 553-556.
46. Taylor GM, Gokhale DA, Crowther D, et al: Increased frequency of HLA-DPB1*0301 in Hodgkin's disease suggests that susceptibility is HVR-sequence and subtype-associated. *Leukemia*. 1996; **10**: 854-859.
47. Lyter DW, Bryant J, Thackeray R, et al: Incidence of human immunodeficiency virus-related and nonrelated malignancies in a large cohort of homosexual men. *J Clin Oncol*. 1995; **13**: 2540-2546.
48. Hessol NA, Katz MH, Liu JY, et al: Increased incidence of Hodgkin's disease in homosexual men with HIV infection. *Ann Intern Med*. 1992; **117**: 309-311.
49. Rowlings PA, Curtis RE, Pasweg JR, et al: Increased incidence of Hodgkin's disease after allogenic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1999; **17**: 3122-3127.
50. Pusey W: Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposures to x-rays: a preliminary report. *JAMA*. 1902; **38**: 166-169.
51. Gilbert R: La roentgentherapie de la granulomatose maligne. *J Radiol Electrol*. 1925; **9**: 509-514.
52. Peters M: A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *AJR Am J Roentgenol*. 1950; **63**: 299-311.
53. Easson E, Russell M: The cure of Hodgkin's disease. *BMJ*. 1963; **1**: 1704-1707.
54. Kaplan HS: Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1966; **26**: 1221-1224.
55. Gilman A: An initial trial of nitrogen mustard. *Am J Surg*. 1963; **105**: 547.
56. DeVita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann intern Med*. 1970; **73**: 881-895.
57. Montserrat E, Marti JM, Reverter JC, et al: Efficacy of ABVD therapy in resistant Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 1990; **1**: 119-122.
58. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *N Eng J Med*. 1992; **327**: 1478-1484.

59. Diehl V, Sieber M, Rüffer U, et al: For the German Hodgkin's disease Study Group: BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1997; **8**: 143-148.
60. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al: Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease. A preliminary report. *J Clin Oncol.* 1995; **13**: 1080-1088.
61. Gorin NC, David R, Stachowiak J, et al: High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in acute leukemias, malignant lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer.* 1981; **17**: 557-568.
62. Anderson CC, Goldstone AH, Souhami RL, et al: Very high-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in adult patients with resistant relapsed lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986; **16**: 170-175.
63. Reese DE, Connors JM, Spinelli JJ, et al: Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposid + cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood.* 1994; **83**: 1193-1199.
64. Illés Á, Molnár Zs, Udvardy M: A Hodgkin-kór kivizsgálási, kezelési és gondozási protokollja. *Magy Onkol.* 2001; **45**: 53-57.
65. Molnár Zs, Ésik O, Illés Á: Korai stádiumú Hodgkin-kór elsődleges kezelése. *Orv Hetil.* 2005; **2**: 57-61.
66. Illés Á, Udvardy M, Molnár Zs: Az előrehaladott Hodgkin-kór elsődleges kezelése. *Orv Hetil.* 2005; **5**: 195-202.
67. World Health Organization: WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, 1979.
68. Fuchs K, Motz M, Schreier E, et al: Characterization of nucleotide sequences from European hepatitis C virus isolates. *Gene.* 1991; **103**: 163-169.
69. Khudyakov YE, Cong ME, Bonafonte MT, et al: Sequence variation within a nonstructural region of the hepatitis G virus genome. *J of Virology.* 1997; **71**: 6875-6880.
70. Megraud F: Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995; **9**: 507-518.
71. von Wasielewski R, Seth S, Franklin J, et al: Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. *Blood.* 2000; **95**: 1207-1213.

72. Crocker J, Smith PJ: A quantitative study of mast cells in Hodgkin's disease. *J Clin Pathol.* 1984; **37**: 519-522.
73. Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, et al: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a non-invasive determination of biological activity possible? *Eur J Nucl Med.* 1999; **26**: 599-605.
74. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, et al: Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer.* 1997; **70**: 375-382.
75. Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L, et al: Epstein-Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity. *Blood.* 1994; **83**: 1595-1602.
76. Lucas KG, Salzman D, Garcia A, et al: Adoptive immunotherapy with allogenic Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T-lymphocytes for recurrent, EBV-positive Hodgkin disease. *Cancer.* 2004; **100**: 1892-1901.
77. Duraiswamy J, Bharadwaj M, Tellam J, et al: Induction of therapeutic T-cell responses to subdominant tumor- associated viral oncogene after immunization with replication-incompetent polyepitope adenovirus vaccine. *Cancer Res.* 2004; **64**: 1483-1489.
78. Gandhi MK, Tellam JT, Khanna R: Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2004; **125**: 267-281.
79. Khan G, Norton AJ, Slavin G: Epstein-Barr virus in Hodgkin disease. Relation to age and subtype. *Cancer.* 1993; **71**: 3124-3129.
80. Razzouk BI, Gan YJ, Mendonca C, et al: Epstein-Barr virus in pediatric Hodgkin disease: Age and histotype more predictive than geographic region. *Med Pediatr Oncol.* 1997; **28**: 248-254.
81. Axdorph U, Porwit-MacDonald A, Sjoberg J, et al: Epstein-Barr virus expression in Hodgkin's disease in relation to patient characteristics, serum factors and blood lymphocyte function. *Br J Cancer.* 1999; **81**: 1182-1187.
82. Chang ET, Zheng T, Lennette ET, et al: Heterogeneity of risk factors and antibody profiles in Epstein-Barr virus genome-positive and – negative Hodgkin lymphoma. *J Infect Dis.* 2004; **189**: 2271-2281.
83. Glaser SL, Keegan TH, Clarke CA, et al: Smoking and Hodgkin lymphoma risk in women United States. *Cancer Causes Control.* 2004; **4**: 387-397.
84. Jarrett RF, MacKenzie J: Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Semin Hematol.* 1999; **36**: 260-269.

85. Stark GL, Wood KM, Jack F, et al: Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol.* 2002; **119**: 432-440.
86. Flavell KJ, Billingham LJ, Biddulph JP, et al: The effect of Epstein-Barr virus status on outcome in age-and sex-defined subgroups of patients with advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2003; **2**: 282-290.
87. Brind AM, Watson JP, Burt A, et al: Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection. *Leuk Lymph.* 1996; **21**: 127-130.
88. Pozzato G, Mazzaro C, Santini G, et al: Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk Lymph.* 1996; **22**: 53-60.
89. Szabó A, Heemann U, Müller V, et al: Hepatitis G vírus infekció vesetranszplantált és dializált gyermek és felnőtt betegekben. *Orv Hetil.* 1999; **140**: 1619-1623.
90. Halasz R, Weiland O, Sallberg M: GB virus C/hepatitis G virus. *Scand J Infect Dis.* 2001; **33**: 572-580.
91. Kleinman S: Hepatitis G virus biology, epidemiology, and clinical manifestations: Implications for blood safety. *Transfus Med Rev.* 2001; **15**: 201-212.
92. Persico M, De Renzo A, Persico E, et al: Hepatitis G virus in patients with Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1998; **103**: 1206.
93. Keenan RD, Harrison P, Joffre L, et al: Hepatitis G virus (HGV) and lymphoproliferative disorders. *Br J Haemat.* 1997; **99**: 710.
94. Héjjas M, Medgyesi Gy, Hajnal A: Hepatitis C vírus (HCV) ellenanyag reaktivitás a hazai véradók körében. *Orv Hetil.* 1992; **133**: 21-24.
95. Barna TK, Ozsvár Zs, Szendrőnyi V, et al: Hepatitis C-vírus ellenanyag előfordulása véradók szérumában. *Orv Hetil.* 1996; **10**: 507-511.
96. Gasztonyi B, Pár A, Szomor Á, et al: Hepatitis C virus infection associated with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Hungarian patients. *Br J Haemat.* 2000; **110**: 493-499.
97. Hausfater P, Cacoub P, Sterkers Y, et al: Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases: Prospective study on 1,576 patients in France. *Am J Hematol.* 2001; **67**: 168-171.
98. Pár A, Telegdy L, Gógl Á, et al: Krónikus vírushepatitisek interferon kezelése Magyarországon: 5 éves tapasztalatok. Multicentrikus tanulmány. *Orv Hetil.* 1999; **140**: 1227-1233.
99. Skovmann-Sorensen O, Schroder H, Moller-Larsen A, et al: Cellular and humoral immunity in Hodgkin's disease. *Scand J Haematol.* 1981; **27**: 171.

100. Twomey JJ, Rice L: Impact of Hodgkin's disease upon the immune system. *Semin Oncol.* 1980; **7**: 114.
101. Poppema S, Bhan AK, Reinherz EL, et al: In situ immunologic characterization of cellular constituents in lymph nodes and spleens involved by Hodgkin's disease. *Blood.* 1982, **59**: 226-232.
102. Del Prete G, Carli M, Almerigogna F, et al: Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol.* 1993; **150**: 353-360.
103. Lichterfeld M, Lorenz C, Nischalke HD, et al: Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in HIV patients with AIDS defining diseases. *Z Gastroenterol.* 2002; **40**: 11-14.
104. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA as a potential bacterial oncoprotein in gastric carcinogenesis. *Pathol Biol.* 2003; **51**: 393-394.
105. Sozzi M, Valentini M, Figura N, et al: Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of CagA status. *Am J Gastroenterol.* 1998; **93**: 375-379.
106. Schmausser B, Eck M, Greiner A, et al: Mucosal humoral immune response to CagA shows a high prevalence in patients with gastric MALT-type lymphoma. *Virchows Arch.* 2000; **436**: 115-118.
107. Diaz JJ, Edinger MG, Stoler MH, et al: Activated T-cell subsets in benign lymphoid hyperplasias and B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Pathol.* 1991; **139**: 503-509.
108. Poblete A, Roberts A, Trespodi L, et al: Fetal and maternal white cells and B- and T-lymphocyte subpopulations in pregnant women with recent infection. *Fetal Diagn Ther.* 2001; **16**: 378-383.
109. Scherberich JE. Proinflammatory blood monocytes: main effector and target in systemic and renal disease; background and therapeutic implications. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003; **41**: 459-464.
110. Nagasawa T, Kobayashi H, Aramaki M, et al: Expression of CD14, CD16 and CD45RA on monocytes from periodontitis patients. *J Periodontol Res.* 2004; **39**: 72-78.
111. Holck S, Norgaard A, Bennedson M, et al: Gastric mucosal cytokine responses in *Helicobacter pylori*-infected patients with gastritis and peptic ulcers. Association with inflammatory parameters and bacteria load. *FEMS Immunol and Med Microbiol.* 2003; **3**: 175-180.

112. Bohlen H, Kessler M, Sextro M, et al: Poor clinical outcome of patients with Hodgkin's disease and elevated interleukin-10 serum levels. Clinical significance of interleukin-10 serum levels for Hodgkin's disease. *Ann Haematol.* 2000; **79**: 110-113.
113. Dukers DF, Jaspars LH, Vos W, et al: Quantitative immunohistochemical analysis of cytokine profiles in Epstein-Barr virus-positive and -negative cases of Hodgkin's disease. *J Pathol.* 2000; **190**: 143-149.
114. Molin D, Edstrom A, Glimelius I, et al: Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2002; **119**: 122-124.
115. Samoszuk M, Ramzi E: IgE, Reed-Sternberg cells, and eosinophilia in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 1993; **9**: 315-319.
116. Enblad G, Sundstrom C, Glimelius B: Infiltration of eosinophils in Hodgkin's disease involved lymph nodes predicts prognosis. *Hematol Oncol.* 1993; **11**: 187-193.
117. Axdorph U, Porwit-MacDonald A, Grimfors G, et al: Tissue eosinophilia in relation to immunopathological and clinical characteristics in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 2001; **42**: 1055-1065.
118. Molin D, Fischer M, Xiang Z, et al: Mast cells express functional CD30 ligand and are the predominant CD30L-positive cells in Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 2001; **114**: 616-623.
119. Teruya-Feldstein J, Jaffe ES, Burd PR, et al: Differential chemokine expression in tissues involved by Hodgkin's disease: direct correlation of eotaxin expression and tissue eosinophilia. *Blood.* 1999; **93**: 2463-2470.
120. Mosialos G, Birkenbach M, Yalamanchili R, et al: The Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family. *Cell.* 1995; **80**: 389-399.
121. Skinnider BF, Mak TW: The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2002; **99**: 4283-4297.
122. Molin D: Bystander cells and prognosis in Hodgkin lymphoma. Review based on a doctoral thesis. *Ups J Med Sci.* 2004; **109**: 179-228.
123. Glimelius I, Edstrom A, Fischer M, et al: Angiogenesis and mast cells in Hodgkin lymphoma. *Leukemia.* 2005; **12**: 2360-2362.
124. Toth J, Dworak O, Sugar J: Eosinophil predominance in Hodgkin's disease. *Z Krebsforsch Klin Onkol.* 1977; **89**: 107-111.
125. Costello R, O'Callaghan T, Sebahoun G: Eosinophils and antitumour response. *Rev Med Interne.* 2005; **6**: 479-484.

126. Mauch P, Goodman R, Hellman S: The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer*. 1978; **42**: 1039-1045.
127. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al: Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002; **20**: 630-637.
128. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al: Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haemat*. 2001; **115**: 793-892.
129. Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L, Arcedino A, et al: Favorable prognosis after late relapse of Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; **83**: 560-565.
130. Mauch P, Gorsshein D, Cunningham J: Influence of mediastinal adenopathy on site and frequency of relapse in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep*. 1982; **66**: 809-817.
131. Longo DL, Russo A, Duffey PL, et al: Treatment of advanced-stage massive mediastinal Hodgkin's disease: the case for combined modality treatment. *J Clin Oncol*. 1991; **9**: 227-235.
132. Behar RA, Hoppe RT: Radiation therapy in the management of bulky mediastinal Hodgkin's disease. *Cancer*. 1990; **66**: 75-79.
133. Zinzani PL, Mazza P, Gherlinzoni F, et al: Massive mediastinal involvement in stage I-II Hodgkin's disease: response to combined modality treatment. *Leuk Lymph*. 1992; **8**: 81-85.
134. Zinzani PL, Magagnoli M, Frezza G, et al: ABVD and radiation therapy as first-line treatment in advanced Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 1999; **32**: 553-559.
135. Hoppe RT: Radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Semin Oncol*. 1980; **7**: 144-154.
136. Mazza P, Lauria F, Sciascia R, et al: Prognostic significance of large mediastinal involvement of Hodgkin's disease. *Scand J Haematol*. 1983; **31**: 315-321.
137. Gossot D, Girard P, de Kerviler E, et al: Thoracoscopy or CT-guided biopsy for residual intrathoracic masses after treatment of lymphoma. *Chest*. 2001; **120**: 289-294.
138. Schoder H, Meta J, Yap C, et al: Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 2001; **42**: 1139-1143.
139. Specht L: Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol*. 1996; **6**: 146-161.

140. Ésik O, Bodrogi I, Dóczy T, et al: A pozitronemissziós tomográfia a korszerű onkológiai ellátás hatékony eszköze. *Orv Hetil.* 1999; **140**: 2555-2562.
141. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, et al: Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer.* 2002; **94**: 879-888.
142. Menzel C, Dobert N, Mitrou P, et al: Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma - increasing the body of evidence in favor of the method. *Acta Oncol.* 2002; **41**: 430-436.
143. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al: Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood.* 2001; **98**: 2930-2934.
144. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al: 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer.* 2001; **91**: 889-899.
145. Sandherr M, von Schilling C, Link T, et al: Pitfalls in imaging Hodgkin's disease with computed tomography and positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Ann Oncol.* 2001; **12**: 719-722.
146. Lengyel Zs, Rosta A, Deák B, et al: A PET szerepe a Hodgkin-kór nyirokterjedésének vizsgálatában. *Orv Hetil.* 2002; **21(suppl 3)**: 1268-1272.
147. Zhuang H, Yamamoto AJ, Sinha P, et al: Similar pelvic abnormalities on FDG positron emission tomography of different origins. *Clin Nucl Med.* 2001; **26**: 515-517.
148. Munker R, Schmidt M, Christel K, et al: Second malignancy in patients with Hodgkin's disease in full remission. Interim Results. *Dtsch Med Wochenschr.* 1995; **120**: 51-54.
149. Robinson BA, Colls BM, Fitzharris BM, et al: Second malignant neoplasms in patients with Hodgkin's disease. *Aust N Z J Med.* 1994; **24**: 368-373.
150. Ujj Gy, Telek B, Kiss A, et al: Másodlagos akut leukaemia Hodgkin-kórban. *Orv Hetil.* 1992; **133**: 2365-2371.
151. Várady E, Molnár Zs, Schneider T, et al: Malignus lymphoma miatt kezelt betegeink második malignus betegsége. *Orv Hetil.* 1995; **136**: 2323-2329.
152. Slanina J, Heinemann F, Henne K, et al: Second malignancies after the therapy of Hodgkin's disease: the Freiburg collective 1940 to 1991. *Strahlenther Onkol.* 1999; **175**: 154-161.

153. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stowall M, et al: Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 1995; **87**: 1530-1537.
154. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R, et al: Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol.* 2001; **19**: 1610-1618.
155. Yahalom J, Petrek JA, Biddinger PW, et al: Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol.* 1992; **11**: 1674-1681.
156. Clemons M, Loijens L, Goss P: Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev.* 2000; **26**: 291-302.
157. Chung CT, Bogart JA, Adams JF, et al: Increased risk of breast cancer in splenectomized patients undergoing radiation therapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; **37**: 405-409.
158. Black P, Straaten A, Guthjhar P: Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1998; **31**: 91-95.
159. Dong C, Hemminki K: Second primary neoplasms among 53159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer.* 2001; **85**: 997-1005.
160. van Leeuwen FE, Somers R, Taal BG, et al: Increased risk of lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and leukemia following Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1989; **8**: 1046-1058.
161. Henry-Amar M, Pellae-Cosset B, Bayle-Weisgerber C, et al: Risk of secondary acute leukemia and preleukemia after Hodgkin's disease: the Institut Gustave-Roussy experience. *Recent Results Cancer Res.* 1989; **117**: 270-283.
162. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, et al: Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20 year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994; **2**: 312-325.
163. Swerdlow AJ, Barbe JA, Horwich A, et al: Second malignancy in patients with Hodgkin's disease treated at the Royal Marsden Hospital. *Br J Cancer.* 1997; **75**: 116-123.
164. Dietrich PY, Henry-Amar M, Cosset JM, et al: Second primary cancers in patients continuously disease-free from Hodgkin's disease: a protective role for the spleen? *Blood.* 1994; **84**: 1209-1215.
165. Munker R, Grutzner S, Hiller E, et al: Second malignancies after Hodgkin's disease the Munich experience. *Ann Hematol.* 1999; **78**: 544-554.

166. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Vaughan Hudson G, et al: Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease in patients in the British National Lymphoma Investigation: relationships to host factors, histology and stage of Hodgkin's disease, and splenectomy. *Br J Cancer*. 1993; **68**: 1006-1011.
167. Farkas I: A daganatos halálozás helyzete Magyarországon. *Magyar Tudomány*. 1994; **5**: 524-539.

A PHD ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ KÖZLEMÉNYEK IDŐRENDI JEGYZÉKE

- 1A. **Keresztes K**, Miltényi Zs, András Cs, Illés Á: Második malignus tumor gondozott Hodgkin-kóros betegeinknél. *Magy Onkol.* 2002; **46**: 247-251.
- 2A. **Keresztes K**, Miltényi Zs, Takács M, Horányi M, Illés Á: Hepatitis C és G vírus infekció Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Belorv Arch.* 2002; **55**: 139-144.
- 3A. **Keresztes K**, Vadász Gy, Miltényi Zs, Lengyel Zs, Dévényi K, Illés Á: Mediastinalis bulky tumor Hodgkin-kórban, ¹⁸F-Dezoxi-D-Glukóz pozitronemissziós tomográfiás vizsgálattal szerzett tapasztalataink. *Magy Belorv Arch.* 2003; **56**: 167-174.
- 4A. **Keresztes K**, Takács M, Horányi M, Miltényi Zs, Illés Á: HCV and HGV infection in Hodgkin's disease. *Pathol Oncol Res.* 2003; **9**: 222-225.
- 5A. **Keresztes K**, Lengyel Zs, Dévényi K, Vadász Gy, Miltényi Zs, Illés Á: Mediastinal bulky tumour in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual masses. *Acta Haematol.* 2004; **112**: 194-199.
- IF: 1,373**
- 6A. **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; **3**: 187-193.
- 7A. **Keresztes K**, Bessenyei B, Szöllősi Z, Beck Z, Miltényi Zs, Nemes Z, Oláh É, Illés Á: Magyarországi Hodgkin-lymphomás betegek Epstein-Barr vírus asszociációjának vizsgálata. *Orv Hetil.* 2005; **30**: 1575-1582.
- 8A. **Keresztes K**, Miltényi Zs, Bessenyei B, Beck Z, Szöllősi Z, Nemes Z, Oláh É, Illés Á: Epstein-Barr vírus asszociáció Hodgkin-lymphomában, hatása a kezelési és túlélési eredményekre. *Hemat Transzf.* 2005; **38**: 65-75.
- 9A. Aleksza M, **Keresztes K**, Baráth S, Sipka S, Illés Á: Immunológiai eltérések hosszan túlélő Hodgkin-kóros betegeken. *Magy Immunol.* 2005; **4**: 19-25.
- 10A. **Keresztes K**, Miltényi Zs, Bessenyei B, Beck Z, Szöllősi Z, Nemes Z, Oláh É, Illés Á: Association between the Epstein-Barr virus and Hodgkin's lymphoma in the North-Eastern part of Hungary: Effects on therapy and survival. *Acta Haematol.* 2006; **2**: 101-107. **IF: 1,373**
- 11A. **Keresztes K**, Simon Zs, Szöllősi Z, Nemes Z, Tárkányi I, Illés Á: Eosinophil és hízósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata Hodgkin-lymphomás betegek szövettani mintáiban. *Hemat Transzf.* 2006; **39**: 55-61.

12A. **Keresztes K**, Baráth S, Aleksza M, Miltényi Zs, Gergely L, Váróczy L, Sipka S, Illés Á: Helicobacter pylori infection in Hodgkin's lymphoma. 2006, J Gastroenterology, közlésre beadva.

13A. **Keresztes K**, Szöllősi Z, Simon Zs, Tárkányi I, Nemes Z, Illés Á: Retrospective analysis of the prognostic role of tissue eosinophil and mast cells in patients with Hodgkin's lymphoma. Pathol Oncol Res. 2006; közlésre beadva.

A PHD TÉMÁJÁHOZ SZOROSAN NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK IDŐRENDI JEGYZÉKE

14A. 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.

15A. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Váróczy L, Illés Á: Vese és ureter eltérések kezelt Hodgkin-kóros betegek között. Magy Onkol. 2002; **4**: 351-355.

16A. 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.

17A. Illés Á, Gergely L, Miltényi Zs, **Keresztes K**, Olvasztó S, Redl P, Dankó K: Rare, late complications in a patient with Hodgkin's disease. Haematologia. 2002, **32**: 509-518.

IF: 0,293

18A. Miltényi Zs, Garai I, Édes I, Galajda Z, Tóth L, **Keresztes K**, Váróczy L, Illés Á: Korai coronariasclerosis Hodgkin-kórban. Magy Belorv Arch. 2003; **4**: 157-162.

19A. Illés Á, Biró E, Miltényi Zs, **Keresztes K**, Váróczy L, András Cs, Sipka S, Bakó Gy: Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. Acta Haematol. 2003; **109**: 11-17. **IF: 1,874**

20A. Váróczy L, Miltényi Zs, **Keresztes K**, Gergely L, Remenyik É, Illés Á: Malignus kórképek halmozódása krónikus lymphoid leukémiában szenvedő betegünkénél. Magy Belorv Arch. 2003; **56**: 123-126.

21A. 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: 1,373**

22A. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Garai I, Édes I, Galajda Z, Tóth L, Illés Á: Radiation-induced coronary artery disease in Hodgkin's disease. Card Rad Med. 2004; **5**: 38-43.

- 23A. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Váróczy L, Mekkel G, Illés Á: Súlyos rhabdomyelízissel járó gluténszenzitív enteropathia. *Magy Belorv Arch.* 2004; **57**: 44-47.
- 24A. Illés Á, **Keresztes K**, Miltényi Zs, Molnár Zs: A Hodgkin-kór hazai epidemiológiai és kezelési adatai – A Hodgkin-kór Munkacsoport beszámolója. *Hemat Transzfuziol.* 2004; **3**: 155-165.
- 25A. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Újhelyi L, Kovács J, Illés Á: Nephrosis szindromával járó Hodgkin-kór. *Orv Hetil.* 2005; **25**: 1357-1360.
- 26A. Miltényi Zs, Székely Gy, **Keresztes K**, Végh J, Váróczy L, Simon Zs, Gergely L, Illés Á: Gyógyult Hodgkin-lymphomás betegek kezelésének késői szövődményei. *Magy Belorv Arch.* 2005; **58**: 25-31.
- 27A. Váróczy L, **Keresztes K**, Gergely L, Illés Á, Takács M, Horányi M, Miltényi Zs, Simon Zs, Illés Á: Hepatitisvírus infekciók gyakorisága és autoimmun jelenségek non-Hodgkin-lymphomás betegeknél. *Magy Belorv Arch.* 2005; **58**: 11-15.
- 28A. Miltényi Zs, Székely Gy, Simon Zs, **Keresztes K**, Illés Á: Arteria carotis-eltérések kezelt Hodgkin-lymphomás betegek között. *Magy Onkol.* 2005; **49**: 343-347.
- 29A. Beck Z, **Keresztes K**, Bessenyei B, Szöllősi Z, Kis A, Oláh É, Illés Á: Az Epstein-Barr vírus ZEBRA fehérjéinek expressziója magyarországi Hodgkin-lymphomás betegekből: látens vagy lítikus ciklus? *Orv Hetilap.* 2006; **33**: 1539-1544.
- 30A. Barát S, Aleksza M, **Keresztes K**, Tóth J, Sipka S, Szegedi Gy, Illés Á: Immunregulatory T cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's lymphoma. *Acta Haematol.* 2006; közlésre elfogadva, **IF:1,373**
- 31A. Miltényi Zs, **Keresztes K**, Végh J, Székely Gy, Váróczy L, Simon Zs, Gergely L, Illés Á: What is the price of survival in Hodgkin's lymphoma? *Int J Haematol.* 2006; közlésre beadva.

SZCIENTOMETRIA

1. In extenso megjelent vagy elfogadott közlemények száma (ebből első szerzős): 28 (10)
2. Angol nyelvű: 8 (3)
3. Magyar nyelvű: 20 (7)
4. Összesített implakt faktor: 7,659
5. Citációs index (független): 11

TÁRGYSZAVAK (KULCSSZAVAK)

EBV asszociáció	EBV association
etiológiai faktor	etiologic factor
HCV, HGV infekció	HCV, HGV infection
Helicobacter pylori fertőzés	Helicobacter pylori infection
Hodgkin lymphoma	Hodgkin's lymphoma
immunológiai eltérések	immunologic abnormalities
kezelési szövődmények	therapeutic complications
második malignus tumor	second malignant neoplasm
mediastinalis bulky tumor	mediastinal bulky tumour
pozitronemissziós tomographia	positron emission tomography
prognosztikai faktorok	prognostic factors

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

Köszönöm Dr. Illés Árpád Tanár Úrnak, témavezetőmnek, hogy szakmai és tudományos tevékenységemet elindította, irányította és mindvégig segítette.

Köszönöm a III. sz. Belgyógyászati Klinika korábbi vezetőjeként Dr. Szegedi Gyula Professzor Úrnak, akadémikusnak, hogy a Klinikán alkalmazott, az onkológiai és hematológiai szakvizsga megszerzésében támogatott, majd a Ph.D. munkára lehetőségét biztosított.

Köszönöm Dr. Nemes Zoltán Professzor Úrnak, a doktori iskola vezetőjének, hogy a Ph.D. munkában támogatott.

Köszönöm a III. sz. Belgyógyászati Klinika jelenlegi vezetőjeként Dr. Zeher Margit Professzor Nőnek és korábbi vezetőjének, Dr. Bakó Gyula Professzor Úrnak, hogy a Ph.D. munka elvégzését támogatták.

Köszönöm Dr. Bessenyei Beátának, Dr. Takács Máriának, Dr. Horányi Margitnak a PCR vizsgálatok kivitelezését, Dr. Szöllősi Zoltánnak a szövettani metszetek vizsgálatát, Kiss Etelkának a Hodgkin-lymphomás szövettani minták feldolgozását, az Immunhematológiai Részleg munkatársainak aktív részvételét a betegek kezelésében és gondozásában.

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

Köszönetemet fejezem ki Hodosi Katalinnak az ábrák szerkesztéséért, a posztterek készítéséért és az értekezés kivitelezéséért.

Legvégül családomnak mondok köszönetet, akik szeretetükkel mindvégig mellettem álltak.

FÜGGELÉK

Saját közlemények a publikációban felsorolt sorrendben.