

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**KLINIKAI TAPASZTALATOK HODGKIN
LYMPHOMÁBAN, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A KÉSŐI
KEZELÉSI SZÖVŐDMÉNYEKRE, A KRÓNIKUS
FÁRADTSÁGRA ÉS A LELKI EGÉSZSÉGRE**

Dr. Magyar Ferenc

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2018

**KLINIKAI TAPASZTALATOK HODGKIN LYMPHOMÁBAN, KÜLÖNÖS
TEKINTETTEL A KÉSŐI KEZELÉSI SZÖVŐDMÉNYEKRE, A KRÓNIKUS
FÁRADTSÁGRA ÉS A LELKI EGÉSZSÉGRE**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Magyar Ferenc okleveles általános orvos
Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Hernádi Zoltán, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Takács István, PhD
Dr. Szerafin László, PhD

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Nőgyógyászati Klinika II. oktató
2019. január 23. 11:00 óra

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Demeter Judit, az MTA doktora
Dr. Szegedi István, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Hernádi Zoltán, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Takács István, PhD
Dr. Szerafin László, PhD
Prof. Dr. Demeter Judit, az MTA doktora
Dr. Szegedi István, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja: DE ÁOK, Belgyógyászati Klinika
A épület tanterme
2019. január 23. 13:00 óra

1. Bevezetés

A Hodgkin lymphoma (HL) a nyirokrendszer rosszindulatú, klonális B-lymphocytá eredetű megbetegedése, mely lokalizált vagy előrehaladott formában jelentkezhet, gyakran típusos panaszokkal, úgymint fogyás, láz, éjszakai izzadás (összefoglaló néven: B tünetek) és bőrviszketés. Klinikailag döntően supradiaphragmatikus nyirokcsomó megnagyobbodással, ritkábban infradiaphragmatikusan nyirokcsomó, máj- és lép megnagyobbodással járhat, az extranodális, illetve csontvelő érintettség ritka. A vérképben (fehérvérsejtszám növekedés, abszolút lymphocytaszám csökkenés, eosinophilia és anaemia) és egyéb laboratóriumi vizsgálatokban (fokozott We, emelkedett LDH, ALP, csökkent albuminszint) észlelt eltérések jellemzőek lehetnek, melyek közül számos tényező prognosztikai értékkel is rendelkezik.

2017-ben 65 950 új HL-s beteget diagnosztizáltak világszerte, mellyel a HL az összes daganatos betegség 0,5%-át teszi ki. Napjainkban a hazai incidencia 2/100 000 lakos, amely miatt évente kb. 200 újonnan felismert HL-s beteggel kell számolnunk. A korszerű kivizsgálási módszerek, illetve a rizikó- és válaszadaptált kezelési elvek alkalmazása mellett a HL-s betegek 80-85%-a hosszú távon túlél, meggyógyul. Ezzel együtt előtérbe kerültek a kezelések késői szövődményei, melyek közül a betegek hosszútávú életkilátásait leginkább a második daganatos betegségek kialakulása, és a szervi károsodások (szív, tüdő, pajzsmirigy) megjelenése befolyásolja. Számos olyan mellékhatás ismert, amely a betegek életminőségét, lelki egészségét befolyásolja, és ezáltal a betegek fizikális, szociális és pszichés zavarához vezethet. A HL elsősorban a munkaképes korban lévő populációt érinti, a diagnóziskor a betegek jelentős része a fiatal felnőtt, munkaképes korban van (az átlagéletkor 35 év körül van). A kezelés befejezése után a hosszan túlélő betegek ismételt társadalmi reintegrációja, mind a beteg, mind a társadalom szempontjából egyaránt fontos cél. A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáin vizsgáltuk a gondozott HL-es betegeknél a krónikus fáradtság (fatigue), mentális stressz, szorongás és depresszió és az életminőség (quality of life) összefüggéseit, az egyetemi doktori értekezésemben ezeket foglaltam össze.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Patogenezis

A HL-val kapcsolatos ismereteink fokozatosan bővülnek, azonban a HL egyértelmű oka továbbra sem tisztázott. Ismert, hogy a cHL típusos HRS-, illetve a NPLHL lymphocytá predomináns sejtsíjjei monoklonális, érett B sejt eredetűek. A HRS sejtek nagyrészt elvesztik B sejtjes fenotípusukat és számos, más hemopoetikus malignitásra jellemző markert jeleníthetnek meg, melynek köszönhetően a cHL és NPLHL, illetve a cHL és az összes többi nem-Hodgkin lymphoma megkülönböztethetővé válik.

A HL patogenezisében egyaránt szerepe lehet endogén (genetikai fogékonyság, immunológiai okok) és exogén (környezeti) tényezőknek. A *genetikai fogékonyságra* utalhat, hogy ha az egypetéjű ikerpároknál az ikerpár egyik tagja HL-es, úgy az ikerpár másik tagjának a betegségre való kockázata százszorosa a kétpetejű ikerpárokhöz képest

Számos onkogén és tumorsuppresszor gén szerepét vizsgálták HL-ban, azonban típusos, a HL diagnosztikájában használható reciprok transzlokációt nem találtak. Ismert, hogy a cHL-ben a HRS sejtek gyakorlatilag minden esetben kromoszómális eltéréssel rendelkeznek, melyek közül gyakoriak a 2p, 4p, 9p, 12p és 16p kromoszómáreszeket érintő klonális, numerikus aberrációk. A HL patogenezisében a konstitutívan aktivált NF κ B útvonalnak központi szerepe van, a JAK/STAT útvonal csak részlegesen aktivált, mindezeknek kulcsszerepe van az apoptózis rezisztencia kialakulásában. A 9p24.1 kromoszóma szakasz amplifikációja egy visszatérő genetikai eltérés, mely a PD-L1, L2 ligandok overexpressziójához vezet a HRS sejteken. Ugyanezen kromoszómán található JAK2 gén, melynek amplifikációja a PD-L1 és L2 transzkripcióját eredményezi. Epstein-Barr-vírus (EBV) pozitív cHL-ben is fokozott PD-L1 expressziót észleltek. Végeredményben a PD-1 sejt felszíni receptor (T sejteken) és PD-L1 kapcsolat hatására a nyirokcsomókban a citotoxikus T-sejtek apoptózisa és következményes celluláris immundeficiencia alakul ki.

Immunrendszerünk három fő funkciója a saját struktúrák védelme, a saját és idegen elkülönítése, illetve a tumorok növekedésének gátlása. Ezen interakciókban kiemelkedő szerephez jutnak a különböző CD4⁺ T lymphocyták (T_{regulatorikus}, T_{helper}-Th), melyen belül is kulcsszerepet játszanak CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ immunsuppresszív/regulatorikus T sejtek. HL-ben szerepük van Th1 (megfelelő tumorelleses háttérrel biztosító) túlsúly helyett, a

Th2 “háttér” kialakításában. A konverzió folyamatát a mikrokörnyezet, illetve maguk a tumorsejtek TGF- β , IL-10, galektin-1 és prostaglandin E2 szekréciójával szabályozzák. Ezen folyamatok immunszuppressziót hoznak létre a CD8⁺ T-sejtek, dendritikus- és az NK-sejtek működésének gátlásával. Mindemellett a daganatos és mikrokörnyezeti sejtek programozott sejthalál ligand 1 (PD-L1) expressziója is hozzájárul döntően az effektor T sejtek kimerüléséhez, továbbá közvetlenül gátolja a tumorsejtek apoptózisát. Az *immunrendszer* szerepét igazolja, hogy mind veleszületett, mind szerzett immunhiányos állapotokban (humán immundeficiencia vírus (HIV), szolid szervek/csontvelő transzplantáció) a betegség gyakoribb.

Az EBV fertőzés, mint *exogén faktor* szerepét a cHL kialakulásában több tényező is támogatja. Epidemiológiai megfigyelések alapján ismert, hogy a mononucleosis infectiosán, főleg fiatal felnőttkorban átesett betegeknek a HL kialakulásának relatív rizikója háromszoros az átlagpopulációhoz képest. A HL-s betegek jelentős részénél évekkel a lymphoma kialakulása előtt emelkedett EBV ellenes antitest titer mutatható ki. A cHL esetek 20-60%-ban a klonális EBV genom (illetve annak terméke a látens membránprotein-LMP) a daganatos HRS sejtekben kimutatható (főleg MC altípusban). Az EBV genom klonalitása arra utalhat, hogy a HL egyetlen megfertőzött sejtből alakult ki.

2.2 Klinikai megjelenés, diagnózis

A HL felismerésekor a betegek többsége panaszmentes. Jellemzőek lehetnek az ún. B tünetek, a kényszerű bőrvizsgálat, illetve ritkán, alkoholfogyasztást követően jelentkező fájdalom az érintett nyirokcsomóban. Az érintett nyirokcsomó régió lokalizációjától függően okozhatnak kompressziós tüneteket (végtagi oedemaképződés, vena cava superior szindróma, icterus, paraplegia, stb.).

A HL jellegzetes, gyakran egyetlen tünete a rendszerint fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodás. Klinikailag típusos esetben supradiaphragmatikus nyirokcsomó megnagyobbodással (cervicalis - az esetek 60%-ban, főleg a nyak bal oldalán, mediastinalis, supraclavicularis, axillaris - 20%-ban) és ritkábban infradiaphragmatikusan nyirokcsomó érintettséggel, máj- és lép megnagyobbodással járhat. Az extranodális, illetve a csontvelő érintettség nem gyakori, a központi idegrendszeri és gasztrointesztinális traktus

extrém ritkán involvált. Ha az adenomegalia jelentős (mellkasban több mint 10 cm, periférián több mint 5 cm), akkor ún. "bulky" tumorról beszélünk.

A lymphomák és így a HL sikeres kezelésének egyik alappillére a betegség pontos diagnózisa képezi, melynek az immunhisztokémiával kiegészített klasszikus patomorfológiai vizsgálat a mai napig elengedhetetlen része. A citológiai vizsgálat nem elégséges, csak felvetheti a betegség lehetőségét. Törekedni kell az érintett nyirokcsomó/szerv/szövet sebészi biopsziájának elvégzésére. Amennyiben sebészeti mintavételre nincs lehetőség (idős életkor, elesett általános állapot, nem megfelelő véralvadási paraméterek, gyors progresszió, terhesség, időfaktor), úgy a nyirokcsomó core-biopszia, egy gyors, elfogadható alternatív eljárás lehet.

2.3 Stádium, prognosztikai tényezők, a kezelési válasz meghatározása

A stádiummegállapító, vagy ún. staging vizsgálatokhoz számos propedeutikai, laboratóriumi, képalkotó vizsgálat elvégzése szükséges. A pontos kórtörténet felvételét követően részletes fizikális vizsgálat végzése javasolt (érintett nyirokcsomó(k) régió(k), máj és lép mérete). A laboratóriumi vizsgálatok közül minőségi- és mennyiségi vérkép, We, részletes vérkémiái vizsgálatok (máj- és vesefunkció, LDH, alkalikus foszfatáz, összfehérje, albumin), β 2-mikroglobulin, szerológiai minták (HIV, EBV, cytomegalovírus, hepatitisz vírusok), hemosztázis, illetve fertilis korú nőknél terhességi teszt történik. Mindemellett a beteg cardio-pulmonális felmérése is javasolható, ha mód van rá, vagy az anamnesztikus adatok indokolják.

A betegség kiterjedtségének megállapításában a képalkotó vizsgálatok közül ma már a PET/CT vizsgálatnak van elsődleges, standard szerepe. A stádiummegállapító PET/CT-nek a betegség kiterjedtségének megítélésében, az extranodális lokalizáció(k) felderítésében és bizonyos esetekben a biopszia helyének kijelölésében lehet jelentősége. A PET/CT-nek elengedhetetlen szerepe van a korai terápiás válasz lemérésében, melyet a 2. kemoterápiás (KT) ciklus után végzünk. Ez az ún. interim PET/CT, jelenleg a legmegbízhatóbb prognosztikai faktor a terápiás válasz és a túlélés szempontjából, előrehaladott stádiumú HL esetében a 2. ciklus ABVD-t (adriablastin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) követően végzett interim PET/CT vizsgálat prognosztikai értéke meghaladja a nemzetközi prognosztikai rendszert/International Prognostic Score-t (IPS). A kezelést követő, a terápiás válasz lemérésében segítségünkre lévő, ún. restaging PET/CT vizsgálat a

reziduális tumortömeg viabilitásának megítélésében, a nem megfelelően reagáló betegek azonosításában van helye. A betegek követése során a relapszus gyanújának igazolásában és ritkábban, a biopszia helyének kijelölésében is használható. A PET/CT alkalmazása segítségünkre lehet a személyre szabott, válaszadaptált kezelés megvalósításában, ami hozzájárulhat ahhoz, hogy elkerüljük betegeink túl- vagy alulkezelését. Az interim és restaging PET/CT vizsgálatok értékelése ma már standardizált módon, az ötpontos Deauville - kritériumrendszer alapján történik.

Korábban a klinikai stádium megállapítása az 1971-es Ann-Arbori klasszifikáció 1989-es Cotswolds-i módosítása alapján történt. Manapság már a módosított Ann-Arbori, Lugano klasszifikáció használatos. A PET/CT a HL ellátásában nem nélkülözhető, standard vizsgálóeljárás.

Az a megfigyelés, hogy azonos klinikai stádiumú betegek prognózisa eltérő lehet, különböző prognosztikai rendszerek kidolgozását eredményezte. Ezek közül HL-s betegeknél a korai stádiumokban az European Organization for Research and Treating Cancers (EORTC) prognosztikai rendszerét, míg az előrehaladott stádiumokban a Hasenclever és Diehl által bemutatott IPS-t alkalmazzuk hazánkban.

A HL-s betegek hosszútávú túlélése ugyan igen jó, a kedvezőtlen prognózisú betegek korai kiszűrése, a pontos rizikóbecslés azonban jelenleg még nem elég hatékony. Számos klinikai vizsgálat tárgya, hogy a hagyományos prognosztikai rendszerek és az interim PET/CT mellett újabb biológiai markerek (perifériás vér lymphocyta/monocyta arány, TARC, tumor asszociált makrofágok stb.) milyen prognosztikai jelentőséggel bírnak. Jelenleg a pontos szerepük/helyük a diagnózis idején, illetve a betegség követésében még nem teljes mértékben tisztázott.

2.4 Kezelés

HL esetén a kezelés csaknem minden esetben kuratív célzatú. Az elsődleges terápiás választás a szövettan, a stádium, a prognosztikai- és a beteggel kapcsolatos tényezők alapján történik. Jelenleg az újonnan felismert klasszikus HL-s betegek 80-90%-a a kombinált polikemo- (KT) és radioterápiának (RT), összefoglaló néven kemo- és radioterápiának (CMT) köszönhetően meggyógyul. A korábban kezelt betegek késői kezelési szövődményeinek felismerése alapján nyilvánvalóvá vált, hogy a lehető legjobb kezelési eredmény mellett legalább olyan fontos, hogy a kezelés korai

és késői mellékhatásai a túlélést és az életminőséget ne rontsák. Napjainkban előtérbe került a KT és másodlagossá vált a RT.

A HL kezelésében jelenleg az ABVD az elsőként választandó modalitás. Korai kedvező stádiumban (I-IIA) 2-4 ciklus ABVD és 20-30 Gy érintett mezős irradiáció (IFRT) javasolható. Korai kedvezőtlen stádiumban (IIB) 4-6 ciklus ABVD-t és 30 Gy IFRT-t alkalmazunk. Előrehaladott stádiumban (III-IV) 6 ciklus ABVD a standard. A kezelés végén amennyiben csak egy PET pozitív régió észlelhető, illetve ha PET pozitív reziduum marad a korábbi bulky méretű tumornál, 30-36 Gy IFRT javasolt. Negatív PET/CT esetén nyitott kérdés, hogy van-e rá szükség.

A betegek 20-30%-nál az elsődleges kezelést követően relapszus/progresszió jelentkezik. Ezekben az esetben, ha a beteg autológ perifériás őssejt-transzplantációra (autológ-HSCT) alkalmas, akkor másodvonalon közép dózisú KT-t alkalmazunk, majd chemoszenzitivitás esetén autológ HSCT-t végzünk. A kezelés hatására a betegek 50-60%-ában érhető el komplett remisszió (KR). A HL autológ-HSCT utáni relapszusának/progressziójának kezelésére manapság már számos új lehetőség kínálkozik, úgymint a brentuximab-vedotin (anti-CD30), PD-1 gátlók (nivolumab, pembrolizumab), haploidentikus allogén-HSCT, klinikai vizsgálatok. Az őssejt transzplantáció (autológ, ritkán allogén) előtti komplett, vagy jó parciális remisszió elérésére a rituximab (anti-CD20), (R)-bendamustin kemoterápia egy kevésbé toxikus, de effektív mentő kezelés volt korábban.

2.5 Késői kezelési szövődmények

A HL kezelésében három időszakot tudunk megkülönböztetni. 1960-1985 között a betegség-irányú periódusban a HL-s betegek túlélésének növelése volt elsődleges. 1985-1995 között a kezelés-orientált periódusban az optimális kezelés keresése, míg 1995-től napjainkig a betegközpontú periódusban a beteg meggyógyítása lett a cél, de a lehető legkevesebb korai- és késői kezelési szövődménnyel. A betegek gondozása során kiderült, hogy számos korai- és késői szövődmény jelentkezhet, amely az alapbetegséggel, de még inkább a tumorelles kezelés hozható összefüggésbe (leginkább a szervi károsodások - szív, tüdő, pajzsmirigy - megjelenése, és a második daganatos betegségek kialakulása), melyek a betegek életminőségét és életkilátásukat is ronthatják.

Számos olyan mellékhatás ismert, amely a betegek lelki egészségét befolyásolja, és ezáltal fizikális, szociális és pszichés zavarokhoz vezethet. A korszerű kezelési modalitásoknak köszönhetően a lymphomás betegek tovább élnek, ezáltal a betegség- és annak kezeléséből adódó pszichés és pszichoszociális zavarok kialakulásával is egyre inkább számolnunk kell.

2.5.1 Az életminőség fogalma

Az életminőség rendkívül komplex, szubjektív, multidimenzionális fogalom, mely a mai orvostudomány, egészség-gazdaságtan és orvosi szociológia egyik leggyakrabban használt szakkifejezésévé vált. A medicinában az életminőségi szempontok megjelenését a WHO 1948-ban kiadott egészség-definíciója alapozta meg. Az állásfoglalás alapján az egészség a teljes fizikai, szellemi és szociális jólét, nemcsak a betegség vagy a rokkantság hiánya. Az egészségügyi kutatások során az életminőség egészséggel szorosabban összefüggő részével, az egészséggel kapcsolatos életminőséggel (Health-Related Quality of Life - HRQoL) foglalkoznak. Dolgozatomban az életminőség kifejezést az egészséggel kapcsolatos életminőség szinonimájaként használom.

A korszerű kezelési gyakorlatnak köszönhetően a HL-s betegek jelentős része meggyógyul, így egyre több irodalmi adat áll rendelkezésre a betegek hosszútávú túlélésével és a betegség kimenetelével kapcsolatban. Ezek közül számos, jórészt követéses elrendezésű tanulmánynak már az életminőség vizsgálata lett a klinikai végpontja. Az életminőségben észlelt romlás megfigyelt mértéke nem mindig egyenesen arányos a betegség kiterjedtségével/szövődmények megjelenésével. Emiatt vezették be a Patient Reported Outcome (PRO) fogalmát, amiben a betegek a saját egészségükről nyilatkoznak. Az életminőség mérésének legelterjedtebb módszere az önkitöltős kérdőív.

2.5.2 A krónikus fáradtság - fatigue

A krónikus fáradtság (fatigue) gyakori, daganatos betegséghez társuló, nem specifikus tünet. Ellentétben a mindennapi életben észlelt fáradtsággal, tartósan fennáll, és a pihenés nem befolyásolja. Az egyike a leggyakrabban tapasztalt tüneteknek a lymphomás betegek körében is, mely kifejezett morbiditással és funkciócsökkenéssel társulhat. A krónikus fáradtság önállóan, illetve számos pszichés- és pszichiátriai betegséggel társultan is jelentkezhet. A betegségek nemzetközi osztályozására szolgáló kódrendszer 10. revíziója a daganatos betegséghez társuló fáradékonyságot úgy definiálja, hogy egy szignifikáns mértékű fáradékonyság, csökkent energia szint, vagy fokozott pihenési szükséglet, aránytalan, újkeletű változás az aktivitási szintben, mely mindennap, vagy majdnem mindennap jelentkezik egy két hetes periódusban az elmúlt egy hónapban. A krónikus fáradtság súlyosságának mérésére objektív, önkitöltős kérdőívek állnak rendelkezésre, melyek közül a Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT), EORTC - Quality of Life Core 30, version 3 (EORTC QLQ-C30), and the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) kérdőíveket alkalmazzák leggyakrabban. A 379 daganatos beteget elemző Fatigue-2 vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a krónikus fáradtság az életminőséget sokkal jobban befolyásolja, mint a hányás, a depresszió vagy a fájdalom jelenléte. A krónikus fáradtság fontos emocionális, pszichológiai, szociális és anyagi hatásokkal bír, mind a beteg, mind a beteg családja és környezete szempontjából.

2.5.3 A foglalkoztatottság vizsgálata

Irodalmi adatok alapján a tartósan remisszióban lévő/gyógyult HL-s betegek foglalkoztatottsági státusza 71-85% között változik. A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai alapján az északkelet-magyarországi munkanélküliségi ráta ezen időszakban 7,2% volt (2012-től 2015-ig, a 40-49 éves populációban, mindkét nemben), a munkaképes korú inaktívak aránya 14,5% volt.

2.5.4 A mentális stressz, szorongás és depresszió

A daganatos betegség a túlélő, gyógyult beteg számára is számos pszichés következménnyel járhat, melyek más jellegűek, mint a betegség kezdetén. A halálos betegség korábbi fenyegetése, a halállal való személyes küzdelem hosszú távú pszichés következményekkel bír, a túlélők félhetnek a betegség kiújulásától, a kezelések késői szövődményeitől, így a második tumor kialakulásától, mely szorongást, depressziót, károsodott testkép kialakulást eredményezhet. A diagnózis megállapítását követő egy évben a HL-es betegek 63%-ában lehet számolni klinikailag is jelentős szorongás vagy depresszió kialakulásával, melyek általában rövid idő alatt javulhatnak. A betegek egy részének a kezelés után szembe kell nézniük a csökkent szexuális érdeklődéssel, aktivitással is, és a munkába történő visszaállásuk is gondot jelenthet, elsősorban a pszichés zavarok és a tartós betegségből adódó negatív diszkrimináció miatt, mely további adaptációs zavarhoz vezethet. Az előrehaladott betegség és a nagyobb kezelési toxicitás hajlamosító tényező lehet a kezelés utáni alkalmazkodási problémákra és a mentális, pszichés stressz kialakulására. A szorongás és a depresszió felismerése kiemelkedő fontosságú, mert ezek pszichoterápiával, életmódváltással, gyógyszerekkel kedvezően befolyásolhatók.

A lelki egészség és koherencia érzés felmérésével kapcsolatban kevés irodalmi adat áll rendelkezésre hematológiai kórképekben, az észlelt stressz és diszfunkcionális beállítottsággal kapcsolatban nem találtunk hivatkozást.

3. Célkitűzések

A vizsgálat átfogó célja a HL-s betegek életminőségének hosszútávú javítása, reális cél lehet, hogy életminőségük ne különbözzön az egészséges/normál populációtól:

1. Felmérni a gondozott HL-s betegeink körében a krónikus fáradtság (fatigue) előfordulását és az életminőség változásait az EORTC QoL core 30 version 3 kérdőív segítségével. Összefüggések keresése a beteggel, a betegséggel, és a kezeléssel kapcsolatos tényezőkkel.
2. Felmérni a gondozott HL-s betegeink foglalkoztatottsági státuszát az alapbetegség és kezelés jellemzőinek tükrében.
3. Vizsgálni a gondozott HL-s betegeinknél a mentális egészség zavarainak (szorongás, depresszió, lelki egészség, koherencia érzés, krónikus stressz, diszfunkcionális beállítottság) előfordulási gyakoriságát kérdőívek segítségével, és a kialakulásukhoz vezető rizikófaktorokat.

4. Betegek és módszerek

4.1 A krónikus fáradtság és az életminőség mérése

Vizsgálatunk első részében a krónikus fáradtság és életminőség felmérését végeztük el 168 gondozott HL-s betegen, akik 1969. január 1 - 2005. június 30-ig kerültek kezelésre. Méréseszközként az EORTC QOL core 30 version 3 magyar nyelvű, validált kérdőívet használtuk, amely a nemzetközi irodalomban a leginkább elfogadott, daganatos betegek életminőségét mérő eszköz. 30 tételt tartalmaz, melyből az első 28-at 4 fokozatú, az utolsó kettőt pedig 7 fokozatú Likert-skálán jelölhetik a kitöltők. A kérdőív megigénylése regisztrációhoz kötött, ami után az EORTC bocsájtotta rendelkezésünkre a magyar nyelvű validált kérdőívet és az ehhez tartozó Scoring Manualt. A kérdőív 5 funkcionális skálát (fizikai, érzelmi, kognitív, szociális és feladati), 3 tünetfelmérő skálát (fatigue, fájdalom, hányinger és hányás), egy általános állapotot és életminőséget felmérő skálát és 6 egyszerű kérdést (pl.: étvágytalanság) tartalmaz. A kérdések egytől egyig zárt típusúak (a megkérdezett személyek válaszlehetősége korlátozott, a válaszok adása kizárólag a kutató(k) által előre megadott tartalmi egységekben történhet). A kérdőív feldolgozása, értékelése az EORTC Scoring Manual alapján történt. Elsőként az ún. Raw Score (RS) kiszámítása történt, az adott tüneti skálának (fatigue), illetve az életminőségre vonatkozó kérdésekre adott válaszok számszerű értékeinek felhasználásával. (A fatigue-ra vonatkozóan 3 kérdésre adott válasz 1-4 közötti értékekkel, az életminőségre vonatkozóan 2 kérdésre adott válasz 1-7 terjedő értékekkel). A Fatigue Score (FA érték) és az életminőségi állapotot jelző QL2 érték is kiszámításra került, melynek során a RS-t lineáris transzformációval egy 0-tól 100-ig terjedő skálára alakítottuk át. A nagyobb FA érték egy rosszabb "eredményt", súlyosabb fáradtságérzetet jelent. A GHSG-HD1-6- vizsgálat eredményei alapján a 20-nál kisebb fatigue érték nem jár jelentős megterheléssel ("normál szint"), míg a 40-nél nagyobb érték valószínűleg nagy megterheléssel jár ("patológias szint"). A QL2 nagyobb értéke jobb életminőséget jelez, de nincs pontosan meghatározott érték a „normális” illetve kóros fatigue értéket illetően. Nemzetközi irodalmi adatok alapján elmondható, hogy a QL2 értékben észlelt 10%-s vagy annál nagyobb változás megfelelt a betegek által leírt „közepes változással”, az 5-10%-os eltérés „kis változást” jelentett.

4.2 A foglalkoztatottság és mentális egészség mérése

Vizsgálatunk második részében, keresztmetszeti kutatás keretein belül a 301 rendszeresen követett HL beteg közül 170 beteget választottunk ki. Közülük heten nem egyeztek bele a vizsgálatba. 2012. január 1 és 2015. március 31 között 163 gondozott HL-s beteg vizsgálata történt meg, akiknél a diagnózis 1969. január 1 és 2013. július 1 között került megállapításra.

A foglalkoztatottság felmérése kérdőív formájában történt. Az inaktív csoportba a rokkantsági nyugdíjas és az egyéb inaktív pontot megjelölők kerültek, a többi beteg az aktív csoportba került. A meghatározó életesemények részeként rákérdeztünk a kezelést követően történő munkahely elvesztésére is.

A szorongás és depresszió mérése a **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)** kérdőívet használtuk. A mérőmódszert Zigmond és Snaith 1983-ban fejlesztette ki nem pszichiátriai betegek hangulatának felmérésére. Hermann és mtsai vizsgálata alapján egyaránt jól használható beteg és egészséges populációkban is. A kérdőívet azóta több nyelvre is lefordítottak, a magyar nyelvű verzió validálását Muszbek és mtsai végezték el 2004-ben, több mint 700 fős onkológiai betegpopuláción. A kérdőív kitöltése 5-10 percet vesz igénybe, és fontos módszertani jelentőséggel bír, hogy fordított tételeket is tartalmaz, mely lehetővé teszi, hogy csökkenjen a vizsgált személyek válaszbeállítódása, vagyis az egyetértési hajlandósága. A 14 tétel (7 szorongás, 7 depresszió) egy 4 pontos skálán értékelendő (0-3), az összérték egyszerű összeadásból származik, mely maximum 21 pont lehet. Zigmond és Snaith javaslata alapján két lehetséges cut-off értékkel is értelmezhető (8 vagy magasabb, illetve 11 vagy magasabb pontérték). Jelen vizsgálatban az alacsonyabb cut-off értéket tekintettük kórosnak.

A **General Health Questionnaire (GHQ)** skála a lelki egészség zavarainak, ezen belül döntően a hangulati szorongásos tünetekkel, emocionális zavarokkal járó mentális egészségproblémáknak a populációs szintű méréseére használt önbecslő skála. Az "általános egészség kérdőív" név félrevezető lehet, mivel csak a lelki egészség vizsgálatára alkalmas, és az "általános egészségre" nem. A kérdőív az adatfelvételt megelőző 2 hétre vonatkozó állapotot tükrözi. A 12 kérdést tartalmazó változatban mindegyik kérdés egy 4 pontos skálán értékelendő. Egy bimodális módszerrel történő számolás (0-0-1-1 pont) alapján a végső pontérték 0 és 12 érték közé kerül. Az 5 vagy magasabb pontszámot elérő betegeknél a szorongás/depresszió rizikója fokozott.

A koherencia-érzés mérésére a magyar nyelvű validált **Sense of coherence (SOC)** kérdőívet használtuk, mely a stresszhelyzetekkel történő megküzdési képesség mérésére alkalmas. A koherencia-érzés összhangot, belső harmóniát, strukturáltságot jelent. A 13 tétel állításaival való egyetértés mértéke egy 7 fokozatú Likert típusú skálán jelölhető, melynek összpontszáma 13-91 között változik. A magasabb érték erősebb koherenciaérzést jelez.

A krónikus stressz-szint mérésére az Észlelt Stressz kérdőív - **Perceived Stress Scale (PSS)** - validált, magyar nyelvű változatát használtuk. A 4 kérdést tartalmazó kérdőív a kitöltést egy hónappal megelőző állapotra vonatkozik. A válaszok 0-tól (soha) 4 (nagyon gyakran) pontig értékelhetőek, így az összpontszám 0 és 16 között változhat. Az egyes tételeknél a magasabb pontszámok a stresszhelyzetek nagyobb gyakoriságát és a sikerebb megküzdést jelzik. Az utóbbi miatt a fordított tételek átkódolását követően, az egyes válaszokra adott pontszámok összeadásával összpontszám számolandó, amely az észlelt stressz globális mutatója.

A diszfunkcionális beállítottság meghatározására a **Dysfunctional Attitude Scale form A (DAS-A)** kérdőívet használtuk. A kérdőív tételei olyan kognitív hibákat, diszfunkcionális gondolatokat tárnak fel, amelyek a korábbi tapasztalatok nyomán szilárdulnak meg, és merev, helytelen sémákként befolyásolják a személy önmagára, illetve a világra vonatkozó gondolkodását, előre jelezhetnek pszichés problémákat, alkalmazkodási nehézségeket, adaptációs deficitet. Vizsgálatunkban a DAS standardizált, magyar mintán is validált, 17 tételből álló, 2 alskálára bontható (perfekcionizmus/teljesítmény értékelés és a dependencia) változatát alkalmaztuk. Mindegyik tétel egy 7 fokozatú Likert típusú skálán értékelhető, a végső értéket az egyes válaszokra adott pontszámok összeadásával kapjuk meg.

4.3 Statisztikai módszerek

A statisztikai analízishez az SPSS 15 és 20 programot használtuk fel. A folytonos változók összehasonlítása független mintás t-tesztel, Mann-Whitney tesztel történt, több csoport összehasonlításánál variancia analízist és Kruskal-Wallis tesztet használtunk. A változók kapcsolatát Spearman-féle korrelációval jellemeztük. A HL jellemzői és a krónikus fáradtság, életminőség változásának követése GLM ismételt méréses vizsgálattal történt. A gyógyult betegek foglalkoztatottsági jellemzőit befolyásoló tényezőket logisztikus regressziós vizsgálattal kerestünk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

5. Eredmények

5.1 Betegjellemzők a fatigue és életminőség csoportban

Munkánk során 85 nő és 83 férfi HL-es betegnél vizsgálatuk a fatigue gyakoriságát, súlyosságát, és az életminőséget az EORTC QLQ-C30 kérdőív segítségével. A betegek átlagéletkora a kérdőív kitöltésekor 43,11 év (18-77 év) volt, és a diagnózist követően átlagosan 9,5 évvel (0,5-36 év) történt a felmérés.

“Normális fatigue értéket” ($FA < 20$) csak a betegek 23,8%-nál tapasztaltunk. A vizsgálat időpontjában csökkent hemoglobin (nő < 120 g/L, férfi < 135 g/L) értékkel rendelkező betegek szignifikánsan nagyobb FA érték (FA: $44,42 \pm 27,04$) jellemezte, mint a normális hemoglobin szinttel (nők 120-160 g/L, férfiak 135-170 g/L) rendelkező betegeket (FA: $33,71 \pm 23,71$; $p = 0,05$). A FA értékek vonatkozásában nem találtunk szignifikáns összefüggést a betegség (nem, stádium, B tünetek, hisztológiai altípus) és a kezelés (KT, RT, CMT) jellemzői szerinti összehasonlításban. A relabált betegeknél nagyobb FA értéket észleltünk a remisszióban lévő betegekhez képest, azonban a különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak.

A kezelés egyéb jellemzőinek vizsgálata alapján szignifikáns eltérést találtunk azoknál a betegeknél, akik a kezelés(ek) után legalább 10 évig betegségmentesek voltak, tehát gyógyultak [átlagos idő a kezelés(ek) után 16,6 év (11-33 év)], azokhoz képest, akik nem voltak legalább 10 éve komplett remisszióban (FA: $41,36 \pm 27,60$ vs. FA: $32,86 \pm 22,68$; $p < 0,05$). A kezelés és a vizsgálat között eltelt idő alapján a 4 csoport FA értékei között van szignifikáns különbség ($p < 0,030$). A húsz évnél régebben kezelt betegeket jellemezte nagyobb fatigue érték (FA: $53,37 \pm 28,69$), az aktuálisan kezelés alatt állókhoz képest (FA: $29,35 \pm 23,04$). Szignifikánsan nagyobb FA értéket mutattak azok, akiknél a kezelések késői szövődményeit észleltük, mint akiknél nem alakult ki kezelési szövődmény (FA: $48,72 \pm 28,29$ vs. $31,88 \pm 22,20$; $p < 0,01$). A késői kezelési szövődmények (kardiovaszkuláris, tüdőgyógyászati, pajzsmirigy, második malignus betegség, posztirradiációs bőr- és izomeltérések, oszteoporózis, petefészek diszfunkció, vesekárosodás, gasztrointesztinális) meghatározását korábbi vizsgálatunk eredményei alapján végeztük el.

Az életminőséget meghatározó (QL2) érték szignifikánsan kisebb volt, a késői szövődményekben szenvedő betegeknél, mint akiknél nem voltak késői szövődmények (átlagos QL2: $45,53 \pm 25,39$ vs. átlagos QL2: $67,57 \pm 21,44$;

$p < 0,001$). A gyógyult betegekben is szignifikánsan kisebbnek bizonyult a nem gyógyultakhoz képest (átlagos QL2: $52,50 \pm 25,77$ vs. QL2: $67,48 \pm 25,79$; $p < 0,001$). Az átlagos QL2 érték alacsonyabb volt a csak RT-ben részesülő betegeknél, azonban az eltérések nem voltak szignifikánsak. Nem találtunk összefüggést a meghatározott szövödmények és fatigue/életminőség között.

A gyógyult és a késői szövödményekkel bíró csoportban észlelt szignifikáns különbségek miatt (QL2, FA) az összes funkcionális és tüneti alskálát elemeztük. A késői szövödményekben szenvedőknél a fizikai (PF), feladati (RF), és érzelmi (EF) funkció szignifikánsan csökkent, a dyspnoe (DY) és fájdalom (PA) érték szignifikánsan nagyobb volt a kezelési szövödménnyel nem rendelkező HL-s betegekhez képest. A fizikai aktivitás csökkent, a dyspnoe érték nagyobb volt a gyógyult, vagyis legalább 10 éve remisszióban lévő csoportban, mint a nem gyógyultak között, a különbségek szignifikánsak voltak. Az 52 legalább 10 éve KR-ben lévő beteg közül 30 beteg részesült kiterjesztett mezős mellkasi RT-ben (mantle vagy total nodal RT).

5.2 Betegjellemzők a foglalkoztatottság és a mentális egészség csoportban

Összesen 163 felnőtt HL-s betegnél vizsgáltuk a foglalkoztatottsági állapot és az életminőség összefüggéseit. Tizenkilenc beteg volt nyugdíjas korú (65 év feletti), és 4 betegnek nem volt ismert a foglalkoztatottsági státusza, így a további alcsoport analízisbe nem kerültek bele. A 140 munkaképes korú (71 nő, 69 férfi) beteg adatait elemeztük. A betegek átlagéletkora a diagnóziskor $32,13 \pm 13,05$ év, a kérdőív kitöltésekor $44,82 \pm 14,55$ év volt. A leggyakrabban szövettani altípus az MC volt (57 beteg, 41%). 73 betegnek (53%) volt korai stádiumú betegsége, 68 betegnek (49%) volt komorbiditása, melyek közül a leggyakoribbak a következők voltak: kardiovaszkuláris: 11%, gasztroenterológiai: 10%, bőrgyógyászati: 5%, vázizomrendszeri: 5%, hematológiai: 2%. 95 beteg (67%) ABVD-t, 43 beteg egyéb (31%) kemoterápiát kapott. 103 beteg (74%) részesült irradiációs kezelésben. Az inaktív betegcsoportban a kardiovaszkuláris szövödmények szignifikánsan gyakrabban fordultak elő az aktívakhoz képest (9 vs. 12 beteg, 10% vs. 25%, $p = 0,026$), míg az egyéb gyakoribb szövödmények tekintetében (tüdőgyógyászati betegség: 7 vs. 6 beteg, pajzsmirigy betegség: 23 vs. 17 beteg, posztirradiációs bőreltérés: 4 vs. 4 beteg) nem találtunk jelentős különbséget a két betegcsoport között.

5.2.1 Foglalkoztatottsági állapot felmérése

Munkánk során a kérdőív időpontjában lévő foglalkoztatottsági állapotot a normális élet alapvető tényezőjének tekintettük, és ez alapján egy aktív (93 beteg) és inaktív (47 beteg) csoportot képeztünk. Az inaktív betegek életkora a diagnóziskor, a kérdőív kitöltésének idején, valamint a késői kezelési szövődmények előfordulása szignifikánsan eltért az aktív betegekéhez képest. A foglalkoztatott túlélő betegeink átlagosan 10 évvel voltak fiatalabbak, 7,5 évvel korábban került betegségük felismerésre, majdnem kétszer többen felsőfokú végzettséggel rendelkeztek és az inaktívakhoz képest feleannyi szövődménnyel bírtak.

5.2.2 A foglalkoztatottsági állapot független prediktív faktorai

Többszörös logisztikus regressziós analízis alapján az inaktív HL-s betegeknel a lymphoma későbbi életkorban került felismerésre (≥ 30 feletti vs. alatti, $p=0,001$), iskolai végzettségük alacsonyabb (általános iskola vagy magasabb iskolai végzettség vs. főiskolai végzettség, $p=0,032$), és több késői kezelési szövődménnyel (igen vs. nem, $p<0,001$) rendelkeznek az aktívakhoz képest.

5.2.3 A késői kezelési szövődményeket magyarázó tényezők

Gondozott HL-s nőknél ($p=0,011$), illetve nem ABVD típusú kezelésben ($p<0,001$) részesült betegeinknél szignifikánsan több késői kezelési szövődményt észleltünk. A vizsgálatban részt vett 71 női betegnél több volt a relapszus ($p=0,003$) és a komorbiditás ($p<0,001$) a férfi betegekhez képest (táblázatos formában nem szerepel). A női nem (OR: 2,67 (95% CI 1,327–5,375); $p=0,006$) és a nem ABVD típusú kezelés (OR: 6,17 (95% CI 2,788–13,655); $p<0,001$) is független prediktív faktornak bizonyult a késői kezelési szövődmények tekintetében.

5.2.4 A munkahely elvesztése a HL kezelése kapcsán

A HL kezelése kapcsán 33 beteg veszítette el a munkahelyét, közülük 13 ismét el tudott helyezkedni, míg 20 tartósan inaktívvá vált. Az inaktívvá vált

beteg 85%-nak (17/20), az aktív betegek 38%-nak (5/13) volt késői kezelési szövődménye ($p=0,009$).

5.2.5 A lelki egészség felmérése

A HADS kérdőív alapján 34 betegnél (25%) volt szorongás, és 14 betegnél (10%) depresszió kimutatható. Az inaktív HL-s betegeknél mind a HADS szorongás és depresszió, az észlelt stressz, diszfunkcionális beállítottság teljes (DAS teljes), illetve a perfekcionizmus alskála (DAS perfekcionizmus) átlagértékei szignifikánsan nagyobbak voltak az aktív betegekéhez képest. A GHQ teszt eredménye alapján 14 betegnél (10%) észleltünk kóros mértékű stressz jelenlétét, mely az inaktív betegeknél ötször gyakrabban volt kimutatható. A koherencia-érzés mérése kapcsán (SOC teszt) az aktív HL-s betegek átlagértékei szignifikánsan nagyobbak voltak. A DAS dependencia kivételével mindegyik kérdőív alapján az inaktív betegek lényegesen rosszabbul teljesítettek az aktív HL-s betegekhez képest. Súlyos mentális zavarnak tartottuk, ha egy beteg legalább 3 kérdőív eredménye alapján kóros értéket mutatott. 15 beteget (7 inaktív, 5 aktív, 3 nyugdíjas) azonosítottunk, akik eredményeik alapján sürgős segítségre/beavatkozásra szorultak. 10 beteget klinikai szakrendelésre (klinika pszichológus/pszichiáter), a további 5 beteget pedig ekkor már a klinikánkon is dolgozó pszichológushoz irányítottuk. A betegek követése során a 7 inaktív betegből 3 ismét munkát talált.

6. Megbeszélés

A HL kezelése az onkohematológia egyik sikertörténetévé vált az utóbbi évtizedekben. A korszerű rizikó- és válaszadaptált kezelési elvek alkalmazása mellett a betegek több mint 80-85%-a tartósan túlél, meggyógyul. Ennek köszönhetően a betegek gondozása során előtérbe kerültek a kezelés(ek) késői szövődményei, melyek közül munkánk során a krónikus fáradtságot (fatigue) és a lelki egészséget, illetve ezeket befolyásoló/meghatározó tényezőket vizsgáltuk.

A krónikus fáradtság egy nem daganat specifikus általános tünet, mely irodalmi adatok alapján a betegek több mint 50%-ánál már a betegség diagnosizakor kimutatható. A daganatos betegséggel kapcsolatos fáradtság egy tartós, szubjektív fizikai, érzelmi vagy szellemi kimerülés-érzés, mely nem magyarázható a korábbi aktivitási szinttel. A krónikus fáradtság kialakulása multifaktoriális, szerepet játszik benne a tumor(tömeg) direkt hatásai, a kezelés és az azok mellékhatásai, a társbetegségek, illetve befolyásolhatja számos lelki és pszichiátriai betegség megléte, illetve kialakulása. A fatigue való életi probléma marad a HL sikeres kezelését követően is, mivel a gyógyultakban 2-3-szor gyakrabban jelentkezik, mint az átlagpopulációban.

Eredményeink alapján elmondható, hogy fatigue érték (FA) vonatkozásában nem találtunk szignifikáns összefüggést sem a betegség, sem a kezelés, sem a kezelésre adott válasz jellemzőivel. A visszaeső/relabált betegeknél nagyobb FA értéket észleltünk a remisszióban maradó betegekhez képest, illetve az első kezelésként alkalmazott önálló RT esetén az életminőség rosszabb volt (QL2 érték alacsonyabb), azonban a különbség egyik érték tekintetében sem volt statisztikailag jelentős. Ma már a hatékony mentő kezelés mellett a betegek életminőségére is célszerű fokozott figyelmet fordítani. A rituximab-bendamustin (kiegészítve, vagy a rituximab brentuximab-vedotinallal helyettesítve) terápia tapasztalataink alapján effektív és biztonságos, kedvező mellékhatás-profillal rendelkező mentő kezelés lehet. Kevésbé toxikus, alternatív kezelések alkalmazásával a relabáló/refrakter betegek túlélése és életminősége tovább javulhat. Vizsgálataink során azon betegeknél volt szignifikánsan nagyobb FA értékük, akik a kérdőív kitöltésekor csökkent hemoglobin értékkel bírtak, a kezeléseket késői szövődményé(i)ben szenvedtek, illetve a gyógyult betegcsoporthoz (10 éve betegségmentes) tartoztak. Ez utóbbi csoportban észlelt eredmények

magyarázata az lehet, hogy a hosszabb túlélés során az idősödő életkor miatt már más társbetegségekkel is számolnunk kell, és a korábbi évek-évtizedek kezelései toxikusabbak voltak, így több késői szövődémmel járhattak. A kezelés egyéb jellemzőinek vizsgálata alapján az látható, hogy a gyógyult betegcsoportban (legalább 10 éve betegségmentesek) az FA érték fokozatosan növekszik, míg a QL2 érték csökken, tehát az életminőség romlik. Kiemelkedően rossz érték észlelhető azoknál, akik már legalább 20 éve remisszióban vannak (15/52 beteg), mely azzal hozható összefüggésbe, hogy ezen betegek 57%-a (30/52 beteg) kiterjesztett mezős mellkasi RT kezelésben is részesült és így több késői szövődésük alakult ki. A késői kezelési szövődésekben szenvedő betegeink szignifikánsan nagyobb FA és kisebb QL2 értékkel rendelkeztek. A késői szövődésekkel rendelkezőknél a fizikai, feladati és érzelmi funkció szignifikánsan csökkent, a dyspnoe és a fájdalom érték szignifikánsan nagyobb volt a kezelési szövődémmel nem rendelkező HL-s betegekhez képest. Vizsgálatunk eredményei alapján elmondható, hogy a krónikus fáradtság az egyik leggyakoribb funkció csökkenéssel járó állapot, melyre a betegek gondozása során kiemelt figyelmet kell fordítani. Az újonnan kezelt betegeknél a megelőzés, és a rizikótényezők lehetőség szerinti elkerülése a fontos.

Norvég munkacsoport 476 HL-s beteg vizsgálata alapján - eredményeinkhez hasonlóan - nem találtak szignifikáns összefüggést a kezelés típusa és a krónikus fáradtság perzisztálása között. A B tünetek jelenléte a diagnóziskor szignifikáns kapcsolatba volt hozható az észlelt krónikus fáradtsággal, ezt munkánk során mi nem észleltük. Egy másik norvég munkacsoport 557 HL-s beteg vizsgálata során szignifikáns összefüggést talált a klinikai stádiummal, de egyéb kezelési jellemzőkkel nem. A GHSG 818 HL-es beteg vizsgálata során azt találták, hogy a krónikus fáradtság évekkal a kezelés után is gyakoribb, mint a kontroll populációban. A fatigue szint számos beteg- és a betegséggel kapcsolatos tényezővel függött össze (életkor, nem, B tünetek, relapszus jelentkezése, hemoglobinszint, daganatos betegség a családban, dohányzás). Ng és munkatársai megállapították, hogy a komorbiditások közül leginkább a kardiovaszkuláris szövődések megjelenése befolyásolja a krónikus fáradtság megjelenését, eredményeiket a "normál" populációval hasonlították össze.

Ismert, hogy a daganatos fáradtság szindrómában szenvedő betegek rendszerint aluldiagnosztizáltak, rendszeresen nem kerülnek jelentésre egészségügyi regiszterekbe, illetve jelentős részük nem részesül kezelésben. A

daganatos fáradtság hatékony kezeléséhez pontos diagnózisra és felmérésre van szükség, melyhez ma már objektív mérőeszközök (kérdőívek) állnak rendelkezésünkre. Az NCCN útmutatója alapján a nem gyógyszeres kezelési lehetőségek a következők: fizikai aktivitás fokozása, erősítő gyakorlatok, pszichés vezetés, pszichoszociális kezelés, étkezési tanácsok, alvásterápia. A gyógyszeres kezelési lehetőségek nagy része a társuló tünetek, betegségek kezelésére lehet alkalmas. Azonban a mai napig nincs egyetlen törzskönyvezett gyógyszer sem a daganatos fáradékonyság kezelésére.

Mivel a HL elsősorban a munkaképes korban lévő populációt érinti, a diagnóziskor a betegek jelentős része a fiatal felnőttkorban. A munka az ember számára a mindennapi élet szervezőeleme, a megélhetés forrása, az önálló élet egyik feltétele. Ez alapján terveztük a foglalkoztatottsági állapot felmérését a gondozott betegeinknél. A vizsgálatunkban résztvevő betegek kétharmada volt aktív foglalkoztatottsági állapotú a kérdőív kitöltésének időpontjában. HL-s betegeinknél a foglalkoztatottság független prediktív faktorai a diagnóziskori fiatalabb életkor, a felsőfokú iskolai végzettség és a késői kezelési szövődmények hiánya voltak. Nem volt különbség a betegek neme és a HL diagnóziskor megállapított jellemzőiben.

A késői kezelési szövődmények rizikótényezői a női nem és a nem ABVD típusú kemoterápiás kezelés. A késői kezelési szövődmények, elsősorban a kardiovaszkuláris betegségek hozzájárulnak az inaktív foglalkoztatottsági állapot kialakulásához.

Irodalmi adatok alapján a tartósan remisszióban lévő/gyógyult HL-s betegek foglalkoztatottsági státusza 71 - 85% között változik, saját beteganyagunkban ez az érték 66% volt. A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai alapján az északkelet-magyarországi munkanélküliségi ráta ezen időszakban 7,2% volt (2012-től 2015-ig, a 40-49 éves populációban, mindkét nemből), mely majdnem másfélszer nagyobb, mint a HL-s betegeinknél (5%). Ezzel szemben azonban az inaktív HL-s betegek aránya másfélszer nagyobb volt, mint az átlagpopulációban (21,0% vs. 14,5%). Mind a HL-s betegeink, mind a KSH adatai munkaképes korú populációra vonatkoznak, a munkanélküli betegek regisztrált munkakeresők, ellentétben az inaktívakkal, akik nem keresnek munkát. A HL-s betegpopulációnk egynegyede rokkantnyugdíjas volt (25%). Svédországban 9%, Dániában a HL-s betegek 19%-a válik tartósan munkaképtelenné a kezelést követően. Ezen adatok felhívják a figyelmet, hogy tartósan túlélő betegeink több segítségre szorulnak a munkába való visszaállítás/visszatérés, rehabilitáció tekintetében.

Öt olyan nemzetközi tanulmányt találtunk, ami a remisszióban lévő HL-s betegek foglalkoztatottsági állapotára vonatkozó rizikófaktorokat vizsgálta, melyek közül négy kérdőív alapú. 1986-ban Fobair és mtsai azt tapasztalták, hogy a férfi nem, a depresszió, a 30 év feletti életkor és a jelenlegi betegség aktivitás szorosan korrelált a ledogozott órák számával. A munkába való visszaállást a betegség stádiuma és a kezelés típusa nem befolyásolta. Abrahamsen és mtsai 1998-ban publikálták eredményeiket. Az 1971 és 1991 között kezelt 557 beteg 95%-a a kezelést követően átlagosan 18 hónap után állt vissza dolgozni. A követés során a nőknél nagyobb arányban fordult elő a munkanélküliség (a nők 64%-a, a férfiak 85%-a dolgozott 18 hónappal a kezelést követően). 2012-ben Chen és mtsai bemutatták, hogy a férfi nem és a fej-nyaki régióban kialakult hegesedés összefüggést mutat a munka(hely) elutasításával. 2015-ben Glimelius és mtsai-nak tanulmánya azt mutatta, hogy az előrehaladott stádiumú teljes dózisú KT-ben részesülő betegeknél a munkahely elvesztésének lehetősége nagyobb, melyet nem magyaráz a relapszus kialakulása, a második malignitás vagy a kardiovaszkuláris betegség megjelenése. Német munkacsoport 5306 HL-s betegnél vizsgálta a társadalmi reintegráció és a kezelési eredmények összefüggéseit. Azt találták, hogy a súlyos FA érték (50 vagy annál nagyobb pontérték esetén) negatívan befolyásolta a foglalkoztatottsági státuszt mind női, mind férfi betegek esetében (51% és 63 %), míg súlyos FA érték hiányában ez az érték 78% és 90% volt.

Munkánk során számos, különböző, validált mérőeszközt használtunk a HL-s betegek mentális egészségének felmérésére, szoros korrelációt sikerült kimutatni a foglalkoztatottsági státusz és a pszichés jóllét között. Az aktív (foglalkoztatott) HL-s túlélőknél szignifikánsan kevesebb a szorongás, a depresszió és a kóros teljesítmény értékelés (perfekcionizmus) kialakulása, mindemellett a stresszhelyzetekkel történő megküzdési kapacitásuk is jobb. A gyógyult, illetve tartósan remisszióban lévő HL-s betegek jelentős részénél nem kell számolnunk szignifikáns mértékű szorongás és depresszió kialakulásával. Lymphomás betegekkel foglalkozó klinikai vizsgálatok eredményei alapján (HADS kérdőívvel) a szorongás 15-42%, a depresszió 4-35% gyakorisággal fordult elő. Vizsgálati populációnkban a szorongás 25%, a depresszió 10%-nak adódott a HADS kérdőív alapján. A GHQ kérdőív alkalmazásával kapcsolatban kevés irodalmi adat áll rendelkezésre hematológiai betegségekben. Holland szerzők csontvelő transzplantációt követően 3 évvel vizsgálták a mentális stressz kialakulását GHQ kérdőívvel. A

betegek 13%-nál volt kimutatható kóros mértékű stressz, mely érték az átlagpopulációs adatoknak megfelelt. Finn munkacsoport nem talált különbséget a GHQ értékekben akut lymphoid leukaemiás túlélők és a kontrollcsoport között. HL-s betegeink 10%-nál mutatható ki kóros mértékű stressz a GHQ kérdőív alapján, mely az aktív betegek körében szignifikánsan kevesebbnek bizonyult. Az aktív betegek 5%-nál, míg az inaktívak több mint 20%-nál észleltünk kóros mértékű stressz kialakulását. Svéd munkacsoport már korábban vizsgálta a HL-s betegek koherencia-érzését (SOC kérdőív), a válaszokra adott átlagértékek ($66,8 \pm 11,2$) a saját eredményeinkkel közel azonosak ($66,90 \pm 11,26$). A DAS és PSS kérdőívekkel kapcsolatban nem áll rendelkezésre irodalmi adat hematológiai kórképekben.

A tartósan túlélő lymphomás/daganatos betegek életminőségének, foglalkoztatottsági állapotának és mentális egészségének vizsgálata - a javuló kezelési eredmények függvényében - egyre fontosabb végpontja az ezirányú klinikai kutatásoknak.

Összességében adataink alapján elmondható, hogy a foglalkoztatottság, az iskolai végzettség és a késői kezelési szövődmények kulcsfontosságú szerepet töltenek be a HL-s betegek életminőségében. Egyre több klinikai vizsgálat szolgáltat bizonyítékot a gyógyult daganatos, köztük a HL-s betegek munkahelyi rehabilitációjának szükségességéről. Dániában teljes körű adótámogatási rendszer biztosít lehetőséget a tartósan csökkent munkaképességű betegek számára. Svédországban multidiszciplináris intervenciók segítik elő az egészséges munkakörnyezet és életmód kialakítását, melyben szerepet kapnak lelki, pszichológiai és szakmai támogatások is. Magyarországon az onkológiai betegek körében szociális reintegrációs program elérhető. A HL hazai terápiás/gondozási protokollja jelenleg nem tartalmaz ajánlást a munkahelyi rehabilitációval kapcsolatban. Vizsgálataink alapján kiterjesztett szociális reintegrációs programot javasunk a gyógyult, remisszióban lévő HL-s betegek számára is. Tanszékünkön klinikai pszichológus, Onkohaematológiai Betegklub működik, mely betegeink pszichés jóllétét javíthatja. Kontroll vizsgálatok alkalmával célszerű lenne több időt fordítani a gyógyult, remisszióban lévő betegeink pszichés vezetésére, mellyel a betegségéből történő kilépésüket is elősegíthetnénk.

7. Új megállapítások

1. A krónikus fáradtság (fatigue) a gyógyult HL-es betegek több mint háromnegyedénél volt kimutatható. Az alacsonyabb hemoglobin szinttel rendelkező betegek FA értéke szignifikánsan nagyobb volt. Nem találtunk összefüggést a betegség és a kezelés jellemzőivel, azonban akiknél relapszus alakult ki az FA értékük - nem szignifikáns mértékben - nagyobb volt.
2. A gyógyult és a késői kezelési szövődménnyel rendelkező HL-s betegeknel gyakrabban jelentkezik krónikus fáradtság és az életminőségük is rosszabb. A késői szövődményekkel rendelkezőknél a fizikai, feladati és érzelmi funkciók szignifikánsan csökkent, a dyspnoe és a fájdalom érték szignifikánsan nagyobb volt a kezelési szövődménnyel nem rendelkező HL-s betegekhez képest.
3. HL-s betegek foglalkoztatottsági státusza nemzetközi adatok alapján 71-85% között változik, vizsgálatunk során ez az érték 66%-a volt. A munkanélküliségi ráta a vizsgált periódusban az átlagpopulációnál jobb volt betegeink körében. Ezzel szemben azonban az inaktív HL-s betegek aránya (a rokkantnyugdíjasok nagy száma miatt) másfélszer nagyobb volt az átlagpopulációhoz képest.
4. HL-s betegeinknél a foglalkoztatottság független meghatározó tényezői a diagnóziskori fiatalabb életkor, a felsőfokú iskolai végzettség és a késői kezelési szövődmények hiánya volt. A késői kezelési szövődmények rizikótényezői a női nem és a nem ABVD típusú kemoterápiás kezelés voltak.
5. A mentális egészség felmérésére során szoros korrelációt sikerült kimutatni a foglalkoztatottsági státusz és a pszichés jóllét között. Az aktív HL-s túlélőknél szignifikánsan ritkábban fordul elő szorongás, depresszió és kóros teljesítmény értékelés (perfekcionizmus), mindemellett a stresszhelyzetekkel történő megküzdési kapacitásuk is jobb.



Nyilvántartási szám: DEENK/286/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Magyar Ferenc

Neptun kód: PK4TIE

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10048078

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Magyari, F.**, Kósa, K., Berecz, R., Illés, A., Miltényi, Z., Simon, Z., Illés, Á.: Employment status and health related quality of life among Hodgkin-lymphoma survivors¹- results based on data from a major treatment center in Hungary.
Health Qual. Life Outcomes. 15 (1), 1-9, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-017-0758-x>
IF: 2.143 (2016)
2. **Magyari, F.**, Barna, S., Husi, K., Simon, Z., Miltényi, Z., Váróczy, L., Udvardy, M., Illés, Á.:
Alternative salvage regimens for relapsed/refractory classical Hodgkin-lymphoma.
Hematology. 21 (7), 404-410, 2016.
IF: 1.244
3. **Magyari, F.**, Simon, Z., Barna, S., Udvardy, M., Váróczy, L., Illés, Á.: Successful administration of rituximab-bendamustine regimen in the relapse of Hodgkin lymphoma after autologous hemopoietic stem cell transplantation.
Hematol. Oncol. 30 (2), 98-100, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hon.1004>
IF: 2.036
4. Miltényi, Z., **Magyari, F.**, Simon, Z., Illés, Á.: Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients.
Tumori. 96 (4), 594-600, 2010.
IF: 1.014





További közlemények

5. **Magyari, F.**, Bedekovics, J., Décsy, J., Ilonczai, P., Illés, Á., Simon, Z.: A korai/praefibroticus primer myelofibrosis kivizsgálása és kezelése egy eset kapcsán.
Orvosi Hetilap. 159 (15), 603-609, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.30995>
IF: 0.349 (2016)
6. Illés, Á., Simon, Z., Udvardy, M., **Magyari, F.**, Jóna, Á., Miltényi, Z.: Így kezeljük az autológ őssejt-transzplantáció után kiújult Hodgkin-lymphomát.
Orvosi Hetilap. 158 (34), 1338-1345, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30823>
IF: 0.349 (2016)
7. Simon, Z., Barna, S., Miltényi, Z., Husi, K., **Magyari, F.**, Jóna, Á., Garai, I., Nagy, Z., Ujj, G., Szerafin, L., Illés, Á.: Combined prognostic value of absolute lymphocyte/monocyte ratio in peripheral blood and interim PET/CT results in Hodgkin lymphoma.
Int. J. Hematol. 103 (1), 63-69, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/DOI 10.1007/s12185-015-1884-z>
IF: 1.61
8. Pinczés, L. I., Miltényi, Z., Jóna, Á., **Magyari, F.**, Husi, K., Illés, Á.: How the Epidemiology of Hodgkin Lymphoma changed in Debrecen, Hungary.
Med. Res. Arch. 4 (6), 1-13, 2016.
9. **Magyari, F.**, Barna, S., Miltényi, Z., Rajnai, H., Csomor, J., Udvardy, M., Illés, Á., Váróczy, L.: Histopathological Difficulties in an Adolescent Lymphoma Patient.
Pathol. Oncol. Res. 21 (1), 213-217, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-014-9810-x>
IF: 1.94
10. Miltényi, Z., Barna, S., Garai, I., Simon, Z., Jóna, Á., **Magyari, F.**, Gergely, M., Nagy, Z., Keresztes, K., Pettendi, P., Illés, Á.: Prognostic value of interim and restaging PET/CT in Hodgkin lymphoma: results of the CHEAP (Chemotherapy Effectiveness Assessment by PET/CT) study - long term observation.
Neoplasma. 62 (4), 627-34, 2015.
DOI: http://dx.doi.org/10.4149/neo_2015_075
IF: 1.961
11. **Magyari, F.**, Rajnai, H., Barna, S., Miltényi, Z., Váróczy, L., Csomor, J., Udvardy, M., Illés, Á.: Diagnosztikus nehézségek adolescens lymphomás betegünkknél.
LAM. 24 (4), 191-195, 2014.





12. Illés, Á., **Magyari, F.**, Barna, S.: Nyirokcsomók daganatai, a lymphomák a háziorvosi gyakorlatban.
Granum. 16 (3), 14-19, 2013.
13. Páyer, E., Miltényi, Z., Simon, Z., **Magyari, F.**, Barna, S., Méhes, G., Illés, Á.: Diagnostic and Therapeutic Difficulties in Diffuse Large B-cell Lymphoma Arising From HHV8 Positive Castleman Disease.
J. Hematol. 1 (2-3), 65-69, 2012.
14. Simon, Z., Illés, Á., Miltényi, Z., **Magyari, F.**, Váróczy, L., Péter, N., Gergely, L.: Immunológiai változások diffúz nagy B-sejtes lymphomában Rituximab-CHOP kezelést követően: saját adatok elemzése és irodalmi áttekintés.
Orv. Hetil. 153 (42), 1658-1666, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29471>
15. Váróczy, L., Páyer, E., Kádár, Z., Gergely, L., Miltényi, Z., **Magyari, F.**, Szodoray, P., Illés, Á.: Malignant lymphomas and autoimmunity - a single center experience from Hungary.
Clin. Rheumatol. 31 (2), 219-224, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1807-1>
IF: 2.037
16. **Magyari, F.**, Páyer, E., Barna, S., Simon, Z., Miltényi, Z., Udvardy, M., Váróczy, L., Illés, Á.: Az első tapasztalatok rituximab-bendamustin kezeléssel Hodgkin-lymphoma autológ perifériás őssejt-transzplantációt követő progressziójában.
Magyar Belorv. Arch. 2011 (64), 167-169, 2011.
17. Miltényi, Z., Barna, S., **Magyari, F.**, Tóth, Z., Garai, I., Illés, Á.: Segít-e a 18FDG-PET/CT vizsgálat a T/NK sejtes lymphomák ellátásában?
Magyar Belorv. Arch. 64 (3), 160-166, 2011.
18. Váróczy, L., Gergely, L., Simon, Z., Miltényi, Z., **Magyari, F.**, Illés, Á.: Myeloma multiplex és autoimmunitás.
Hematológia-Transzfuziológia. 43 (4), 311-315, 2010.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 14,683

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):

6,437

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.08.27.



9. Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretnék köszönetet mondani családomnak, feleségemnek, szüleimnek, hogy mellettem álltak, és mindenben támogattak.

Külön köszönöm témavezetőmnek, Illés Árpád Professzor Úrnak, hogy orvostanhallgató koromtól fogva nem lankadó figyelemmel nevel, munkámat irányítja, hogy jobb orvos, ember lehessek.

Hálás köszönettel tartozom Kósa Karolina Professzornőnek, hogy támogatásával, illetve értékes szakmai tanácsaival ez a munka megszülethetett.

Köszönöm cikkeim, előadásaim társszerzőinek, valamint a hematoonkológiai munkacsoport minden tagjának, elsősorban Simon Zsófia Adjunktusnőnek, Miltényi Zsófia Tanárnőnek, Szász Róbert Tanársegéd Úrnak, illetve Váróczy László és Gergely Lajos Tanár Úrknak a kutatásaimhoz nyújtott segítséget, illetve hogy a mindennapi orvosi életben segítenek, tanítanak.

A statisztikai számításokhoz nyújtott segítségért Hodosi Katalinnak tartozom köszönettel.