

# **EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Klinikai tapasztalatok Hodgkin lymphomában, különös tekintettel  
a késői kezelési szövődményekre, a krónikus fáradtságra  
és a lelki egészségre**

**Dr. Magyarai Ferenc**

**Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád**



**DEBRECENI EGYETEM  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2018**

## Tartalomjegyzék

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Rövidítések jegyzéke .....                                                   | 4. oldal  |
| 2. Bevezetés .....                                                              | 6. oldal  |
| 3. Irodalmi áttekintés .....                                                    | 8. oldal  |
| 3.1 Történeti áttekintés, klasszifikációs rendszerek .....                      | 8. oldal  |
| 3.2 Epidemiológia, etiológia .....                                              | 9. oldal  |
| 3.3 Patogenezis .....                                                           | 10. oldal |
| 3.4 Klinikai megjelenés, diagnózis .....                                        | 11. oldal |
| 3.5 Stádium, prognózis, a kezelési válasz meghatározása .....                   | 13. oldal |
| 3.6 Kezelés .....                                                               | 16. oldal |
| 3.7 Késői kezelési szövődmények .....                                           | 17. oldal |
| 3.7.1 Az életminőség fogalma .....                                              | 18. oldal |
| 3.7.2 A krónikus fáradtság - fatigue .....                                      | 20. oldal |
| 3.7.3 A foglalkoztatottság vizsgálata .....                                     | 20. oldal |
| 3.7.4 A mentális stressz, szorongás és depresszió .....                         | 21. oldal |
| 4. Célkitűzések .....                                                           | 22. oldal |
| 5. Betegek, általános elvek és módszerek .....                                  | 23. oldal |
| 5.1 A krónikus fáradtság és az életminőség mérése .....                         | 24. oldal |
| 5.2 A foglalkoztatottság és a mentális egészség mérése .....                    | 24. oldal |
| 5.3 Statisztikai módszerek .....                                                | 26. oldal |
| 5.4 Saját hozzájárulás .....                                                    | 27. oldal |
| 6. Eredmények .....                                                             | 28. oldal |
| 6.1 Betegjellemzők a krónikus fáradtság és életminőség csoportban .....         | 28. oldal |
| 6.2 Betegjellemzők a foglalkoztatottság és a mentális egészség csoportban ..... | 33. oldal |
| 6.2.1 Foglalkoztatottsági állapot felmérése .....                               | 35. oldal |
| 6.2.2 A foglalkoztatottsági állapot független prediktív faktorai .....          | 37. oldal |
| 6.2.3 A késői kezelési szövődményeket magyarázó tényezők .....                  | 37. oldal |
| 6.2.4 A munkahely elvesztése a HL kezelése kapcsán .....                        | 38. oldal |
| 6.2.5 A lelki egészség felmérése .....                                          | 38. oldal |
| 7. Megbeszélés .....                                                            | 41. oldal |
| 8. Új megállapítások .....                                                      | 47. oldal |
| 9. Összefoglalás .....                                                          | 48. oldal |
| 10. Summary .....                                                               | 49. oldal |

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| 11. Irodalomjegyzék.....      | 50. oldal |
| 12. Közlemények.....          | 59. oldal |
| 13. Köszönetnyilvánítás ..... | 62. oldal |

## 1. Rövidítések jegyzéke

ABVD: adriablastin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin

ALP: alkalikus foszfatáz

Autológ-HSCT: autológ perifériás haemopoetikus őssejt-transzplantáció

CD: cluster of differentiation - differenciálódási antigén

CI: konfidencia intervallum

CMT: combined modality treatment – kemo- és radioterápia

CT: computer tomográfia

BCL-6: B sejtes lymphoma 6 protein

BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison

DAS: Dysfunctional Attitude Scale

DLBCL: diffúz-nagy B sejtes lymphoma

DLCO: szénmonoxid diffúziós tüdőkapacitás

EBV: Epstein-Barr vírus

EBNA: Epstein-Barr vírus nukleáris antigén

ECOG: European Eastern Cooperative Oncology Group

EMA: epiteliális membrán antigén

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

FDG-PET/CT: 18-fluorodezoxi-glükóz pozitron emissziós tomographia/computer tomográfia

FOXP3: forkhead box P3

GHQ: General Health Questionnaire

GHSG: German Hodgkin Study Group

Gy: Gray

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

HAART: highly active antiretroviral therapy

HIV: human immunodeficiency virus

cHL/HK: klasszikus Hodgkin lymphoma/Hodgkin kór

HR: Hazard ratio

HRS: Hodgkin-Reed-Sternberg

HRQoL: Health Related Quality of Life – egészséggel kapcsolatos életminőség

IFRT: involved field radiation therapy - érintett mezős sugárkezelés

IL: interleukin

Ig: immunglobulin  
IPS: International Prognostic Score - nemzetközi prognosztikai rendszer  
JAK: Janus kináz  
KR: komplett remisszió  
KT: kemoterápia  
LD: lymphocyta depléció  
LDH: laktát dehidrogenáz  
LMP: látens membrán protein  
LP: lymphocyta predomináns  
LR: lymphocyta rich - lymphocyta gazdag  
MC: mixed cellularity - kevert sejtes  
ND: non-determined - nem meghatározható  
NF- $\kappa$ B: nuclear factor  $\kappa$ B  
NCCN: National Comprehensive Cancer Network  
NHL: nem-Hodgkin lymphoma  
NLPHL: nodularis lymphocyta predomináns Hodgkin lymphoma  
NK: natural killer - természetes ölő sejt  
NS: nodular sclerosis  
OR: Odds ratio  
PD-1: programmed cell death protein 1 - programozott sejthalál fehérje 1  
PMBL: primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma  
PRO: patient reported outcome  
PSS: Percieved Stress Scale  
QOL: quality of life - életminőség  
R: rituximab  
R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, adriablastin, vincristin, prednisolon  
REAL: Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms  
RT: radioterápia  
SOC: Sense of Coherence  
STAT: signal transducer and activator transcription  
TARC: thymus and activation regulated chemokine  
TGF-  $\beta$ : transzformáló növekedési faktor –  $\beta$   
We: Westergreen – vörösvérsejt süllyedés  
WHO: World Health Organisation

## 2. Bevezetés

A Hodgkin lymphoma (HL) a nyirokrendszer rosszindulatú, klonális B-lymphocytá eredetű megbetegedése, mely lokalizált vagy előrehaladott formában jelentkezhethet, gyakran típusos panaszokkal, úgymint fogyás, láz, éjszakai izzadás (összefoglaló néven: B tünetek) és bőrviszketés. Klinikailag döntően supradiaphragmatikus nyirokcsomó megnagyobbodással (cervicalis - az esetek 60%-ában, főleg a nyak bal oldalán, mediastinalis, supraclavicularis, axillaris) és 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. A diagnózis alapja a nyirokcsomó, vagy érintett szerv/szövet biopsziája, pathomorfológiai vizsgálata és immunhisztokémiai értékelése. A citológiai vizsgálat nem elégséges [1-3].

2017-ben 65 950 új HL-s beteget diagnosztizáltak világszerte, mellyel a HL az összes daganatos betegség 0,5%-át teszi ki [4]. Napjainkban a hazai incidencia 2/100 000 lakos, amely miatt évente kb. 200 újonnan felismert HL-s beteggel kell számolnunk [5]. A korszerű kivizsgálási módszerek, illetve a rizikó- és válaszadaptált kezelési elvek alkalmazása mellett a HL-s betegek 80-85%-a hosszú távon túlél, meggyógyul, így a HL kezelése az elmúlt évtizedekben az onkohematológia egyik sikertörténetévé vált [6-8]. 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, mellyel munkacsoportunk már részletesen foglalkozott [9]. Számos olyan mellékhatás ismert, amely a betegek életminőségét, lelki egészségét befolyásolja, ezáltal a betegek fizikális, szociális és pszichés zavarához vezethet [10]. 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), így társadalmi és gazdasági jelentősége túlnő gyakoriságán. A kezelés késői szövődményei, köztük a mentális egészség zavarainak szerepe lehet nem csak a munkából való átmeneti kiesésnek, de a beteg munkahelyének elvesztésében is, melynek jelentős társadalombiztosítási terhei lehetnek. Ismert, hogy a daganatos betegséget túlélők körében gyakoribb a rokkantság, a korai nyugdíjba vonulás és az alacsonyabb foglalkoztatottság a normál populációhoz képest [11]. A kezelés befejezése után a hosszan túlélő, gyógyult betegek ismételt társadalmi

reintegrációja, munkába történő visszaállása mind a beteg, mind a társadalom szempontjából egyaránt fontos célkitűzés kell, hogy legyen.

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.

### 3. Irodalmi áttekintés

#### 3.1 Történeti áttekintés, klasszifikációs rendszerek

A nyirokcsomók és a lép megnagyobbodásával, gócos infiltrációjával járó kórképet elsőként 1832-ben Sir Thomas Hodgkin írta le 7 esete kapcsán, a leírás mikroszkópos jellemzőket nem tartalmazott [12]. 1865-ben Samuel Wilks két közleményben az esetleírásokat kiegészítette és javasolta, hogy a betegséget első leírójáról Hodgkin kórnak (HK) nevezzék el [13, 14]. Ekkor még a kórkép infektív, vagy rosszindulatú eredete nem volt tisztázott. Ezt követően, már mikroszkópos jegyek alapján 1872-ben Langhans, majd 1878-ban Greenfield, később 1898-ban Sternberg és 1902-ben Reed is leírta a HK jellegzetes szövettani képét, kihangsúlyozva a multinucleáris óriássejtek jelenlétét, melyeket Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS) sejteknek neveztek el [15-18]. 1947-ben Jackson és Parker különböztette meg a HK altípusait (Hodgkin granulóma, Hodgkin sarcoma, Hodgkin paragránulóma), mely beosztás 1966-ig volt érvényben [19]. Ezt követően a Rye szimpóziumon Lukes és Butler javaslata alapján négy különböző altípusra osztották, úgymint lymphocytá domináns (LP), kevert sejtes (mixed cellularity, MC), nodular sclerosis (NS) és lymphocytá depléciós (LD) [20].

Az 1994-ben megjelent REAL osztályozás elsősorban morfológiai és patogenetikai alapokon foglalta össze a lymphoid malignitásokról összegyűlt adatokat, a HK-t klasszikus (CHK) és nodularis lymphocytá domináns (NLPHL) csoportra osztották. A CHK-n belül további osztályozás történt, MC, NS és LD altípusokon kívül megjelent a lymphocytá gazdag (lymphocyte rich, LR) kategória is [21].

A betegség első leírását követően több mint 150 év telt el, mire igazolták az uninukleáris Hodgkin- és multinukleáris Reed-Sternberg sejtek centrum germinatívum B-lymphocytá eredetét. Küppers és mtsa-i 1994-ben nodularis lymphocytá domináns HK-ban [22], majd ezt követően CHK-ban is kimutatták, hogy a daganatos sejtek klonálisan átrendezett immunglobulin (Ig) génekkel rendelkeznek [23]. Ezen eredmények alapján a 2000-as WHO klasszifikáció a betegséget a lymphomák közé sorolta. Ugyancsak nyilvánvaló vált, hogy a HL alapvetően két, egymástól patogenezisében, morfológiai megjelenésében, immunfenotípusában és klinikai viselkedésében különböző csoportra osztható: a nodularis lymphocytá domináns HL-ra (NLPHL, korábban nodularis paragránulóma) és klasszikus HL-ra, melyen belül LR, NS, MC, LD és ritkán, nem meghatározható (ND) altípus különíthető el [24].

A WHO 2008-as osztályozásának előnye, hogy számos, jól körülhatárolt, “valódi” entitás elkülöníthetővé vált, hátránya, hogy terjedelmes és bonyolult a sok kórkép miatt. A diffúz nagy B-sejtes lymphoma és a cHL közötti átmeneti típusú lymphoma a WHO 2008-as osztályozása alapján külön betegségcsoportot alkot. Határterületet képvisel a cHL (leginkább NS altípus) és a DLBCL (leginkább PMBL) között, melyet korábban a mediasztinális szürkezóna lymphoma csoportba soroltak [25, 26].

A jelenleg használatban lévő 2016-os WHO klasszifikáció továbbra sem változtatott a korábbi cHL és NLPHL beosztáson. Felhívja a figyelmet, hogy az LR altípus a cHL és NLPHL között áll bizonyos jellemzőiben illetve, hogy egyes NLPHL esetekben a T-sejt gazdag régiók jelölése szükséges a leletben, mivel ezen esetekben gyakrabban alakulhat ki T-sejt/histiocita gazdag nagy B sejtes lymphoma [27].

### **3.2 Epidemiológia, etiológia**

A HL a lymphomák 12-18%-a, az egész világon előfordul, Ázsiában ritka. Az Európai Rákregiszter (European Cancer Observatory) 2012-s adatai alapján a HL hazai incidenciája 1,6/100 000 lakos/év (Európai incidenciac 2,5), mortalitása 0,4/100 000 lakos/év (Európai mortalitási: 0,6), amellyel Magyarország az Európai országok között a 36., illetve a 30. helyet foglalta el [28]. Napjainkban a hazai incidenciac 2/100000 lakos, amely miatt évente kb. 200 újonnan felismert HL-s beteggel kell számolni [5]. A sikeres kezelésnek, gyógyulásnak köszönhetően a prevalencia egyre nagyobb.

A HL-s betegek és a betegség egyes jellemzőiben szocioökonómiai eltérések vannak. A fejlődő országokban a gyermekkori halmozódás, az MC/LD altípus és a felismeréskor előrehaladott stádium a jellemző, addig a fejlett országokban inkább fiatal felnőttkorban, NS szövettani altípussal és korai stádiumban kerül felismerésre. A cHL életkor szerinti előfordulása két csúcscot mutat, az első 20-35 év, a második pedig 50-60 év között figyelhető meg, melyet MacMahon már 1966-ban, epidemiológiai vizsgálatai során leírt [29]. A cHL első korcsúcsánál mérsékelt női túlsúly és NS-, a második korcsúcsánál férfi túlsúly és MC dominancia észlelhető. Ezzel szemben az NLPHL-re egycsúcsú korgörbe jellemző a 20-40 éves korcsoportban [30].

### 3.3 Patogenezis

A HL-val kapcsolatos ismereteink fokozatosan bővülnek, azonban a HL egyértelmű oka továbbra sem tisztázott. Ismert, hogy a cHL típusos HRS-, illetve a NLPHL lymphocytá predomináns sejtjei 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 NLPHL, illetve a cHL és az összes többi nem-Hodgkin lymphoma megkülönböztethetővé válik [31].

A HL patogenezisében egyaránt szerepe lehet endogén (genetikai fogékonyság, immunológiai okok) és exogén (környezeti) tényezőknek.

A *genetikai fogékonyságra* utalhat, hogy ha az egypetűjű ikerpároknál az ikerpár egyik tagja HL-es, úgy az ikerpár másik tagjának a betegsége való kockázata százszorosa a kétpetűjű ikerpárokhoz képest [32]. Ezt támogatja a HL esetenkénti családi halmozódása is, mely férfiaknál gyakrabban jelentkezik [33].

Számos onkogén és tumorszuppresszor 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 kromoszómáris részeket érintő klonális, numerikus aberrációk. A HL patogenezisében a konstitutívan aktivált NF $\kappa$ B útvonalnak központi szerepe van, a JAK/STAT útvonal csak részlegesen aktivált, mindezeknek kulcsszerepe van az apoptózis rezisztencia kialakulásában [31]. A 9p24.1 kromoszóma szakasz amplifikációja egy visszatérő genetikai eltérés, mely a PD-L1, L2 ligandok overexpressziójához vezet a HRS sejteken (főleg HL-NS altípusban, egyénenként is változó expresszióval). 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 sejtfelszíni receptor (T sejteken) és PD-L1 kapcsolat hatására a nyirokcsomóban a citotoxikus T-sejtek apoptózisa és következményes celluláris immundeficiencia alakul ki [34].

*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<sup>+</sup> T lymphocyták (T<sub>regulatorikus</sub>, T<sub>helper</sub>-Th), melyen belül is kulcsszerepet játszanak CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> immunszuppresszív/regulatorikus T sejtek. HL-ben szerepük van Th1 (megfelelő tumorellenes háttérrel biztosító) túlsúly helyett, a Th2 “háttér” kialakításában. A konverzió folyamatát a mikrokörnyezet, illetve maguk a

tumorsejtek TGF- $\beta$ , IL-10, galektin-1 és prostaglandin E2 szekréciójával szabályozzák. Ezen folyamatok immunszuppressziót hoznak létre a CD8<sup>+</sup> 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 [35, 36]. Az *immunrendszer* szerepét igazolja, hogy mind veleszületett, mind szerzett immunhiányos állapotokban (humán immundeficiencia vírus (HIV), szolid szervek/csontvelő transzplantáció) a betegség gyakoribb. Veleszületett CD95/FAS mutáció talaján kialakult autoimmun-lymphoproliferatív szindrómában a cHL kialakulásának a rizikója ötvenszeres [37]. Számos értékes információt nyertek HIV fertőzött betegek megfigyelésével is. Az antiretrovirális terápiás érárt (HAART) megelőzően a HIV fertőzött betegek CD4<sup>+</sup> T sejt száma tartósan alacsony volt és gyakran észlelték agresszív nem-Hodgkin lymphomák (NHL) megjelenését. A HAART kezelésnek köszönhetően a HIV fertőzött betegek CD4<sup>+</sup> T sejt száma emelkedett, melyet követően az agresszív NHL-ek incidenciája drámain csökkent. Ezzel párhuzamosan a HL incidenciája emelkedett, mely in vivo evidenciát szolgáltatott a T- és HRS sejtek kapcsolatának jelentőségéről HL-ben [38, 39].

Már a HL első leírásakor, illetve a szocioökonómiai eltérések alapján is felmerült az infektív eredet lehetősége. 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 betegeknél a HL kialakulásának relatív rizikója háromszoros az átlagpopulációhoz képest. A HL-s betegek jelentős részénél évekkkel 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) [35]. Az EBV genom klonalitása arra utalhat, hogy a HL egyetlen megfertőzött sejtből alakult ki. Az LMP1 folyamatosan aktivált CD40 molekulaként viselkedve NF $\kappa$ B aktivációt eredményez, az LMP2a meg tudja védeni a B-sejteket az apoptózistól akkor is, ha azoknak nincs B-sejt receptoruk [40-42].

### 3.4 Klinikai megjelenés, diagnózis

A HL felismerésekor a betegek többsége panaszmentes. Ritkábban jelentkezhetnek általános tünetek, úgymint az indokolatlan fogyás (a testsúly több mint 10%-a 6 hónap alatt), ismeretlen eredetű láz (HL-re jellemző az ún. Pel-Ebstein típusú, unduláló lázmenet) és az

éjszakai izzadás, melyeket összefoglaló néven ún. B tünetnek hívunk. Kiegészítő tünetként jelentkezhet kínzó bőrviszketés, 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 fájdalommentes 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. A perianális lokalizáció HIV fertőzött betegek esetén lehet jellemző. A bőrérzettség ritka, azonban paraneoplasziás jelenséggé számos bőrtünet (pl. erythema nodosum, acrokeratosis paraneoplastica, vasculitis, pemphigus vulgaris) jelentkezhet. Előfordulhat paraneoplasziás nephrosis syndrome, hypercalcaemia, haemolyticus anaemia illetve immunthrombocytopenia is. A nyaki és hónaljhi érintettség alapján a betegek 80%-nál akár egyszerű fizikális vizsgálattal felmerülhet a lymphoproliferatív betegség lehetősége. Ha az adenomegalia jelentős (mellkasban több mint 10 cm, periférián több mint 5 cm), akkor ún. "bulky" tumorról beszélünk. Az NS típus esetén mediasztinális érintettség-, az MC típusnál hasüregi lokalizáció a jellemző, míg az LD idősebbeknél rendszerint előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. A HL-t általában szabályos nyirokcsomó régióról régióra való terjedés jellemzi, de véráram útján is terjedhet, melynek bizonyítéka a csontvelői, a máj- és lépérzettség [1, 3, 43].

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.

A cHL esetek az összes HL 95-97 %-át (NS: 40-80%, MC: 20-50%, LR: 3-5%, LD: 1-2%, ND: 3-5%), addig az NLPHL esetek az összes HL 3-5%-át képezik. Általánosságban elmondható, hogy ellentétben más lymphoproliferatív és solid tumoros betegségekkel a HL

daganatos sejtjei csak igen kis számban, 1-2%-ban vannak jelen a tumorszövetben. A daganatot képző szövet jelentős részét nem daganatos, ún. reaktív sejtek (epitheloid sejtek, histiocyták, eosinophilek, plasmasejtek, T- és B sejtek) alkotják. A cHL HRS sejtjei majdnem minden esetben CD30 és többségében CD15 antigén pozitívak, és ritkábban (20-30%-ban) B-sejt marker pozitívak. Az EMA (epitéliális membrán antigén) csupán 5%-ban pozitív. Az NLPHL szövettani jellemzője a noduláris vagy noduláris és diffúz növekedési mintázat, a tumorsejtek, az ún. popcorn vagy lymphocyt/histiocyt-sejtek, melyek CD20, CD45, CD79a, BCL-6 pozitívak, az esetek felében EMA- és monoclonalis Ig könnyűlánc azonosítható. A tumorsejtek CD30 és CD15 negatívak [1, 31, 35, 44, 45]. Ezek az ismeretek a célzott terápiák elérhetősége miatt nagyon fontosak.

### **3.5 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),  $\beta$ 2-mikroglobulin, szerológiai minták (HIV, EBV, cytomegalovírus, hepatitisz vírusok), hemosztázis, illetve fertilis korú nőknél terhességi teszt történik [46]. Mindemellett a beteg cardio-pulmonális felmérése (EKG, echocardiográfia, DLCO) 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 [47], 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) [48]. 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 [49]. Az interim és restaging PET/CT vizsgálatok értékelése ma már standardizált módon, az ötpontos Deauville - kritériumrendszer alapján történik, melyet a 1. táblázat mutat be.

**1. táblázat.** Az ötpontos Deauville - kritériumrendszer

|                                                          |             |
|----------------------------------------------------------|-------------|
| 1. Nincs uptake                                          | PET negatív |
| 2. Uptake $\leq$ mediastinum                             |             |
| 3. Mediastinum < uptake $\leq$ máj                       |             |
| 4. Uptake mérsékelten nagyobb a májnál                   | PET pozitív |
| 5. Uptake kifejezetten nagyobb a májnál és/vagy új lézió |             |

Restaging vizsgálatnál a Lugano klasszifikáció (2. táblázat) alapján történik a kezelési válasz meghatározása [50].

A HL-s esetek 10-15%-ban észlelhető csontvelői érintettség, mely főleg előrehaladott stádiumokban fordul elő. Amennyiben a stádiummegállapító vizsgálatok részeként PET/CT vizsgálatot végzünk, akkor rutinszerűen csontvelő biopszia végzése nem szükséges [47, 49, 51].

Korábban a klinikai stádium megállapítása az 1971-es Ann-Arbori klasszifikáció 1989-es Cotswolds-i módosítása alapján történt. Manapság már a módosított Ann-Arbori klasszifikáció (Lugano klasszifikáció) használatos. A PET/CT a HL ellátásában nem nélkülözhető, standard vizsgálóeljárás [50, 52, 53].

**2. táblázat.** Primer nodalis lymphomák revidált stádium meghatározása (módosított Ann-Arbori stádiumbeosztás - Lugano klasszifikáció)

| Stádium                   | Érintettség                                                                              | Extranodalis (E) státusz                                        |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Limitált/Korai</b>     |                                                                                          |                                                                 |
| <b>I. stádium</b>         | Egy nyirokcsomó vagy szomszédos nyirokcsomók csoportja                                   | Egyedüli extranodalis érintettség nyirokcsomó nélkül            |
| <b>II. stádium</b>        | Két vagy több nyirokcsomó csoport a rekesz azonos oldalán                                | I/II stádium limitált, ráterjedéses extranodalis érintettséggel |
| <b>II. stádium, bulky</b> | II. Stádium bulky tumorral                                                               | -                                                               |
| <b>Előrehaladott</b>      |                                                                                          |                                                                 |
| <b>III. stádium</b>       | Nyirokcsomó érintettség a rekesz mindkét oldalán supradiaphragmaticus nyirokcsomók + lép | -                                                               |
| <b>IV. stádium</b>        | További, nem ráterjedéses extralymphaticus érintettség                                   | -                                                               |

Az, hogy az azonos klinikai stádiumú betegek prognózisa eltérhet, különböző prognosztikai rendszerek kidolgozását tette szükségessé. Ezek közül HL-s betegeknél a korai stádiumokban az European Organization for Research and Treating Cancers (EORTC) prognosztikai rendszerét [54], míg az előrehaladott stádiumokban hazánkban a Hasenclever és Diehl által kidolgozott IPS-t használjuk [55]. A HL-nál a prognosztikai tényezők az alábbiak szerint alakulnak: korai (I-II) stádiumban (egy tényező jelenléte már kedvezőtlen prognózist jelent): bulky méretű daganat jelenléte; kor>50 év; érintett régiók száma>3; We>50 mm/h - A stádium vagy >30 mm/h B stádium esetén. Ennek alapján egy korai kedvező és korai kedvezőtlen stádiumú csoport különül el. Az előrehaladott stádiumban az IPS-t 0-7 között értékeljük, a 0 pontérték a legkedvezőbb, minden tényező 1 pont): 45 évnél idősebb kor, férfi nem, IV. stádium, albumin <40 g/L, hemoglobin <105 g/L, fehérvérsejt>15 G/L, lymphocyt <0,6 G/L vagy<8%. A 0-3 pontértéket tartjuk kedvezőnek, a >3 érték kedvezőtlen.

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 [31, 56, 57].

### 3.6 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 gondozott (gyógyult) betegek késői kezelési szövődményeinek felismerése során nyilvánvalóvá vált, hogy a megfelelő terápiás eredmény mellett a kezelés korai- és késői mellékhatásainak felismerése ugyanolyan fontos, hiszen a kedvező túlélési adatok mellett az életminőséget is negatívan befolyásolhatják. Manapság már a KT az elsődleges, az RT másodlagossá vált. A nagymezős sugárkezelések (fordított Y, mantle) kiszorultak a gyakorlatból [58].

A HL kezelésében napjainkban az ABVD (vagy EBVD, adriablastin helyett epirubicin, idős, kardiovaszkuláris morbiditással rendelkező betegnél) az elsőként választandó modalitás. Korai kedvező stádiumban (I-IIA) 2-4 ciklus ABVD és 20-30 Gy érintett mezős irradiáció (IFRT) javasolható. A German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10-s vizsgálatában 2 vs. 4 ciklus ABVD-t és 20 vs. 30 Gy IFRT-t hasonlították össze. Nem volt különbség a kezelési alcsoportokban sem a kezelésre adott válasz, sem a progressziómentes- (PFS) és a teljes túlélés (OS) tekintetében. Ma már válogatott esetekben (nagyon limitált, I/A stádiumban) 2 ciklus ABVD és 20 Gy IFRT is elfogadható [59].

Korai kedvezőtlen stádiumban 4-6 ciklus ABVD-t és 30 Gy IFRT-t alkalmazunk. A GHSG HD11-s vizsgálatában a betegek 4-4 ciklus ABVD és BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison) kezelést követően 20 vagy 30 Gy IFRT-t kaptak. Az eredmények azt mutatták, hogy a 4 ciklus ABVD kezelés kevésbé toxikus, ellenben ugyanolyan hatékony, mint a BEACOPP kezelés. Egyedül a 20 Gy-el kiegészített ABVD kezelésnél észleltek szignifikánsan rosszabb PFS-t (hazard ratio-HR 1,49,  $p=0,03$ ), amely felhívta a figyelmet a CMT-ben alkalmazott KT dózisának és RT szerepének fontosságára [60]. Fiatal nőknél a fertilitás megőrzésére a Stanford V

(adriablastin, vinblastin, mustárnitrogén, vincristin, bleomycin, etoposid, prednisolon) kezeléssel kedvező nemzetközi tapasztalatok vannak [61].

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. Válogatott (rossz prognózisú) esetekben (IPS>4, kor<60 év) eszkalált dóziszú BEACOPP kezelés megfontolandó [62].

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 másodvonalban közepedózisú KT-t alkalmazunk, majd kemoszenzitivitás 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 [46, 62-66]. Az őssejt transzplantáció (autológ, ritkán allogén) előtti komplett, vagy jó parciális remisszió elérésére a rituximab (R, anti-CD20)-bendamustin kemoterápia egy kevésbé toxikus, de effektív mentő kezelés volt korábban [46, 67].

NLPHL nemcsak patogenezisében, klinikai jellemzőiben, hanem kezelésében is eltér a cHL-től. Korai kedvező stádiumban (I/A), kedvezőtlen prognosztikai faktor hiányában 30-36 Gy IFRT a standard kezelés. I/B és II-s stádiumú betegek kezelése a cHL-nek megfelelően CMT, ezalól csak az NCCN ajánlása kivétel, amely II/A stádiumú betegeknél is a RT-t javasolja. A rituximab alkalmazása hazánkban jelenleg off-label ebben az indikációban, ugyanakkor a CD20 pozitivitás, és a jelenleg érvényben lévő NCCN ajánlás alapján javasolt. Korai kedvező és előrehaladott stádiumú betegeknél a R-ABVD kezelés adható, azonban R-CHOP-al (rituximab, cyclophosphamid, adriablastin, vincristin, prednisolon) is nagyon kedvező nemzetközi tapasztalatok vannak [68, 69].

### **3.7 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 jelentkezhethet, amely az alapbetegséggel, de még inkább a tumorellenes kezeléssel hozható összefüggésbe, leginkább a szervi károsodások - szív, tüdő, pajzsmirigy - megjelenése, és a második daganatos betegségek kialakulása, melyek a betegek életminőségét és életkilátásukat is ronthatják [9].

Számos olyan mellékhatás ismert, amely a betegek lelki egészségét befolyásolja, és ezáltal fizikális, szociális és pszichés zavarokhoz vezethet [10]. Mivel a HL elsősorban a munkaképes korban lévő populációt érinti, a diagnóziskor a betegek jelentős része a fiatal felnőttkorban van (átlagéletkor 35 év körül van), így társadalmi jelentősége túlnő gyakoriságán. A kezelés befejezése után a gyógyult (remisszióban) betegek ismételt társadalmi reintegrációja, munkába történő visszaállása mind a beteg, mind a társadalom szempontjából egyaránt fontos célkitűzés kell, hogy legyen. 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 [70].

### 3.7.1 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 20. század első felében az életminőséget az objektív élethelyzet és annak szubjektív értékelése közötti "hitelesség" mutatójaként értelmezték, amely az elvárások és a tényleges élethelyzet összehasonlítását tükrözte [71]. 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 [72]. 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 [10, 73]. A HL-s betegek életminőséget számos tényező befolyásolhatja, a négy fődimenzióhoz kapcsolódó változókat a **3. táblázatban** mutatom be [73]. 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 [74].

**3. táblázat.** A HL-s betegek életminőségét meghatározó fődimenziók és kapcsolódó változók [73]

| Fődimenziók                   | Változók             |
|-------------------------------|----------------------|
| <b>Testi</b>                  | Krónikus fáradtság   |
|                               | Émelygés és hányás   |
|                               | Más testi tünet      |
|                               | Szexualitás          |
|                               | Kognitív funkciók    |
| <b>Pszichológiai</b>          | Aggódás              |
|                               | Szorongás            |
|                               | Depresszió           |
|                               | Poszttraumás stressz |
| <b>Szociális/funkcionális</b> | Kapcsolatok          |
|                               | Munka                |
|                               | Szabadidő            |
|                               | Életmód, aktivitás   |
| <b>Spirituális</b>            | Világnézet           |
|                               | Életcél              |

### 3.7.2 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. Daganatos betegek kezelése során végzett vizsgálatok eredményei alapján 60-96%-ban alakulhat ki, de ez nagymértékben függ a betegség és a kezelés típusától is [75]. A betegségek nemzetközi osztályozására szolgáló kódrendszer (The International Classification of Diseases) 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 [76, 77]. 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 [77, 78]. 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 [78].

### 3.7.3 A foglalkoztatottság vizsgálata

Irodalmi adatok alapján a tartósan remisszióban lévő/gyógyult HL-s betegek foglalkoztatottsági státusza 71-85% között változik [79-82]. A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai alapján (<https://www.ksh.hu/>) 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.

### 3.7.4 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 [83, 84]. 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 problémákhoz vezethet. Az előrehaladott betegség és a nagyobb kezelési toxicitás hajlamosító tényező lehet a kezelés utáni alkalmazkodási zavarokra és a mentális, pszichés stressz kialakulására [84]. 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 [85]. A szorongás és a depresszió felismerése kiemelkedő fontosságú, mert ezek pszichoterápiával, életmódváltással, gyógyszerekkel kedvezően befolyásolhatók. Gyógyult lymphomás betegek körében a szorongás 15-42%, a depresszió 4-35% gyakorisággal fordult elő [86].

A lelki egészség felmérésével kapcsolatban kevés irodalmi adat áll rendelkezésre hematológiai betegségekben. Holland szerzők csontvelő transzplantációt követően 3 évvel vizsgálták a mentális stressz kialakulását. A betegek 13%-nál volt kimutatható kóros mértékű stressz, mely érték az átlagpopulációs adatoknak megfelelt [87]. Egy finn munkacsoport nem talált különbséget a lelki egészség tekintetében akut lymphoid leukaemás túlélők és a kontrollcsoport között [88].

A koherencia érzéssel (stresszhelyzetekkel történő megküzdési képesség) vizsgálatával kapcsolatban egy svéd munkacsoportnak már voltak eredményei. A HL-s betegek és a normál populáció között nem találtak jelentős különbséget [89].

Az észlelt stressz és diszfunkcionális beállítottsággal kapcsolatban nem áll rendelkezésre irodalmi adat hematológiai kórképekben.

#### **4. 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.

## 5. Betegek, általános elvek és módszerek

A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáin kezelt és gondozott HL-es betegeknél a krónikus fáradtság (fatigue), mentális stressz, szorongás és depresszió és az életminőség felmérését végeztük el.

A HL diagnózisának alapját mindig a nyirokcsomó, vagy az érintett szerv/szövet biopsziája, pathomorfológiai vizsgálata és immunhisztokémiai értékelése biztosította, melyet korábban a Rye-osztályozás, majd később pedig a REAL/WHO klasszifikáció alapján történt. A klinikai stádium meghatározása az Ann–Arbor-i elveken és azok Cotswolds-i módosításán alapult. A betegek kivizsgálása mindig az érvényben lévő szakmai irányelveknek megfelelően történt. A klinikai adatokat, a betegség, a kezelés jellemzőit, valamint a komorbiditásokat és a kezelési szövődményeket a betegdokumentációk alapján gyűjtöttük össze (betegkarton, kórlap, Medsolution beteginformációs rendszer).

A betegek kezelését az éppen érvényben lévő terápiás protolloknak megfelelően végeztük (KT, RT, CMT). Az elsődleges polikemoterápia az 1990-s évek elejéig döntően CV(O)PP (cyclophosphamid, vinblastin [vincristin], procarbazin, prednison), majd 1998-ig döntően COPP/ABV (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison/adriamycin, bleomycin, vinblastin) volt. 1998-tól ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) KT vált standarddá. Másodlagos (ún. mentő) kezelésként leginkább DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatin), ritkábban CEP (CCNU, etoposid, prednimustin), ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid) ill. 2010-től estenként IGEV (ifoszfamid, gemcitabin, vinorelbin) KT-t alkalmaztunk. A 1990-es évekig a kiterjesztett mezős RT kezelést (mantle, fordított Y, vagy (sub)total-nodal) telekobalt készülékkel végezték, 40 Gy összdózisban. 2000-től lineáris gyorsító használatával az IFRT kezelés vált elsődlegessé, kisebb, 30-36 Gy összdózisban.

A gondozáson megjelenő HL-s betegeket kértük fel, hogy bejegyzést követően töltsék ki a szükséges kérdőíveket. Kizárási kritérium volt a 18 év alatti életkor a kérdőív kitöltésekor, és a vizsgálatba való beleegyezés hiánya. Az önkitöltős, validált, magyar nyelvű kérdőívek mellett szociodemográfiai státusszal (állandó lakóhely, családi állapot, iskolai végzettség, foglalkoztatottság, fontos életeseemény (gyermek születése, közvetlen családtag halála, válás, munkahely elvesztése) a kezelés befejezését követően, illetve pszichiátriai kezeléssel (időpontja, a szedett gyógyszer típusa, adagolása) kapcsolatos kérdéseket is tartalmazott a kérdőívünk.

## 5.1 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. Mérőeszközként az EORTC QOL core 30 version 3 magyar nyelvű, validált kérdőívet használtuk, amely a nemzetközi irodalomban a leginkább elfogadott, daganatos betegek életminőségét mérő eszköz [90]. 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, azután a magyar nyelvű validált kérdőívet és az ehhez tartozó Scoring Manualt az EORTC bocsájtotta rendelkezésünkre. A kérdőív 5 funkcionális skálát (fizikai, érzelmi, kognitív, szociális és feladati), 3 tünetfelmérő skálát (krónikus fáradtság, fájdalom, hányinger és hányás), egy általános állapotot és életminőséget felmérő skálát és 6 egyszerű kérdést (pl.: étvágytalanság) tartalmaz. A kérdések zárt típusúak (a megkérdezett személyek válaszlehetősége korlátozott, a válaszok adása kizárólag a kutató(k) által előre megadott tartalmi egységekben történhet). A kérdőívet az EORTC Scoring Manual alapján dolgoztuk fel, illetve értékeltük. Elsőként az ún. Raw Score (RS) kiszámítása történt, az adott tüneti skálának (krónikus fáradtság), illetve az életminőségre vonatkozó kérdésekre adott válaszok számszerű értékeinek felhasználásával. (A krónikus fáradtságra 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-HD 1-6 vizsgálat eredményei alapján a 20-nál kisebb fatigue érték nem jár jelentős megterheléssel ("normál szint"), míg a 40-nél nagyobb érték feltehetően nagyobb megterheléssel jár ("patológias szint") [91]. A QL2 nagyobb értéke jobb életminőséget jelez, de nincs pontosan megadott 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 [92, 93].

## 5.2 A foglalkoztatottság és a mentális egészség mérése

Vizsgálatunk második részében, keresztmetszeti kutatás keretein belül a 301 rendszeresen követett HL beteg közül 170 beteget választottunk ki, akik a szakrendelésen

megjelentek. Közülük heten nem egyeztek bele a vizsgálatba. 2012. január 1. és 2015. március 31. között 163 gondozott HL-s beteg vizsgálata történt meg. Diagnózisuk 1969. január 1. és 2013. július 1. között került megállapításra. Kizárási kritérium a 18 év alatti életkor, és a bejegyző nyilatkozat elutasítása volt. A betegek életkorban, nemben, és klinikai jellemzőiben a teljes HL-s gondozott betegpopulációnak megfeleltek.

A foglalkoztatottság felmérése kérdőív formájában történt, melyre az alábbi lehetőségek közül lehetett választani: 1. teljes munkaidős alkalmazásban álló, 2. részmunkaidős alkalmazásban álló, 3. teljes munkaidős vállalkozó, 4. részmunkaidős vállalkozó, 5. alkalmi munkás, napszámos, 6. munkanélküli, 7. öregségi vagy özvegyi nyugdíjas, 8. rokkantsági nyugdíjas, járadékos, 9. nappali tagozaton tanul, 10. gyermekgondozási ellátáson van, 11. egyéb inaktív. Az öregségi vagy özvegyi nyugdíjasokat kivettük a vizsgálatból. 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 mérésére a **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)** kérdőívet használtuk. A mérőmódszert Zigmond és Snaith 1983-ban fejlesztette ki nem pszichiátriai betegek hangulatának felmérésére [94]. Hermann és mtsai vizsgálata alapján egyaránt jól használható beteg és egészséges populációkban is [95]. 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 [96]. 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 [94, 96].

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 mérésére 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 [97].

A koherencia-érzés mérésére a magyar nyelvű validált **Sense of coherence (SOC)** kérdőívet használtuk, mely a stresszhelyzetekkel történő megküzdési képesség mérésére alkalmas. A koherenciaérzés összhangot, belső harmóniát, strukturáltságot jelent. A 13 tételes kérdőív állításaival való egyetértés mértéke egy 7 fokozatú Likert típusú skálán jelölhető, melynek összpontszáma 13-91 között változik. A magasabb érték erősebb koherenciaérzést jelez [97].

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 értékelhetők, 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 [98].

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 [99].

### 5.3 Statisztikai módszerek

A statisztikai analízishez az SPSS 15 és IBM SPSS 20 programot használtuk fel. Az adatokat átlaggal és szórással, illetve esetszámmal és százalékkal ábráztuk. A folytonos változók eloszlás vizsgálata Kolmogorov-Smirnov tesztel készült. A folytonos normál eloszlású változók csoportonkénti összehasonlítása Student-féle, független mintás t-tesztel, a ferde eloszlást mutatóké Mann-Whitney U tesztel történt. Több csoport összehasonlítása

esetén variancia-analízist (ANOVA) és Kruskal-Wallis tesztet használtunk. A folytonos változók kapcsolatát Spearman-féle korrelációval jellemeztük.

A Hodgkin lymphoma jellemzői és a krónikus fáradtság, illetve életminőség változásának követése GLM (general linear model) ismételt méréses vizsgálattal történt. A gyógyult betegek foglalkoztatottsági jellemzőit befolyásoló tényezőket bináris logisztikus regressziós vizsgálattal kerestünk. Több független változó esetében Backward LR (likelihood ratio) módszert alkalmaztunk. A kockázat mértékét az Odds ratio (OR) és 95% konfidencia intervallum (CI) jellemezte. Az értékelés során a  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

## **5.4 Saját hozzájárulás**

A dolgozatban bemutatott eredményekhez való saját hozzájárulásom a következők voltak: A HL-s betegek krónikus fáradtságával és életminőségével kapcsolatos közleményben az adatgyűjtésben, a kérdőívek értékelésében, az eredmények összegzésében és a végleges kézirat szövegezésében vettem részt. A további közleményekben a betegek adatainak gyűjtését, a kérdőívek eredményeinek összesítését saját magam végeztem. Az eredmények értékelését Dr. Simon Zsófia Adjunktusnő, Dr. Miltényi Zsófia Tanárnő, Dr. Kósa Karolina Professzornő, és Dr. Illés Árpád Professzor Úr felügyelték. A statisztikai elemzéseket Hodosi Katalin segítségével végeztem. Az eredmények alapján elkészített és bemutatott poszttereket, előadásokat és közleményeket saját magam írtam, és elfogadtatásukat megszerveztem.

## 6. Eredmények

### 6.1 Betegjellemzők a krónikus fáradtság és életminőség csoportban

Munkánk során 85 nő és 83 férfi HL-es betegnél vizsgálatuk a krónikus fáradtság 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. A betegjellemzőket, a fatigue (FA) és életminőség (QL2) score-kat az **4. táblázatban** mutatom be.

**4. táblázat.** Hodgkin lymphomás betegeink jellemzőinek összefüggése a fatigue értékkel (FA) és az életminőséggel (QL2)

| Hodgkin lymphomás betegek                                       | Betegek száma (%) | FA score (0-100) | P    | QL2 score (0-100) | P  |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------|-------------------|----|
| Nő                                                              | 85 (50,6%)        | 37,44±25,20      | NS   | 60,94±23,73       | NS |
| Férfi                                                           | 83 (49,4%)        | 33,49±23,84      |      | 64,80±24,34       |    |
| Életkor a HL diagnózisakor ≤ 40 év                              | 124 (73,8%)       | 34,40±24,39      | NS   | 64,06±24,65       | NS |
| Életkor a HL diagnózisakor > 40 év                              | 42 (26,2%)        | 38,56±24,99      |      | 59,43±22,12       |    |
| Csökkent haemoglobin szint (nő <120 g/L, férfi <135 g/L)        | 28 (16,67%)       | 44,42±27,04      | 0,05 | 55,64±28,63       | NS |
| Normál haemoglobin szint (nő: <120-160 g/L, férfi <135-170 g/L) | 140 (83,33%)      | 33,71±23,71      |      | 64,29±22,83       |    |

“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±27,04) jellemezte, mint a normális hemoglobin szinttel (nők 120-160 g/L, férfiak 135-170 g/L) rendelkező betegeket (FA: 33,71±23,71; p=0,05). Az 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 (5-6. táblázat).

**5. táblázat.** A Hodgkin lymphomás betegek jellemzőinek összefüggése a fatigue értékkel (FA) és az életminőséggel (QL2)

| Hodgkin lymphomás betegek        | Betegek száma (%) | FA score (0-100) | p  | QL2 score (0-100) | p  |
|----------------------------------|-------------------|------------------|----|-------------------|----|
| Szövettan                        |                   |                  |    |                   |    |
| Lymphocyta gazdag                | 2                 | 11               | NS | 75                | NS |
| Nodularis lymphocyta predomináns | 20 (11,9%)        | 40,47±31,67      |    | 48,65±28,64       |    |
| Noduláris sclerosis              | 40 (23,8%)        | 36,46±26,24      |    | 62,83±27,60       |    |
| Kevert sejtes                    | 92 (54,76%)       | 34,3±22,40       |    | 65,51±20,73       |    |
| Lymphocyta depléciós             | 10 (5,95%)        | 39,57±22,17      |    | 57,55±19,61       |    |
| Nem meghatározható               | 4 (2,38%)         | 34,85±5,50       |    | 83,25±18,21       |    |
| Stádium                          |                   |                  |    |                   |    |
| I                                | 14 (8,33%)        | 50,00±31,78      | NS | 47,57±24,55       | NS |
| II                               | 58 (34,52%)       | 33,79±24,06      |    | 63,33±22,16       |    |
| III                              | 76 (45,24%)       | 35,31±24,03      |    | 63,74±26,08       |    |
| IV                               | 20 (11,9%)        | 30,84±20,60      |    | 68,84±17,73       |    |
| B tünet                          |                   |                  |    |                   |    |
| Igen                             | 99 (58,93%)       | 35,14±25,94      | NS | 63,48±23,50       | NS |
| Nem                              | 69 (41,07%)       | 36,01±22,73      |    | 61,85±25,13       |    |

**6. táblázat.** A terápiás modalitás, a kezelés eredménye és a relapszus előfordulásának összefüggése a fatigue értékkel (FA) és az életminőséggel (QL2)

| Terápia modalitás, a kezelés eredménye, relapszus | Betegek száma (%) | FA score (0-100) | p  | QL2 score (0-100) | p  |
|---------------------------------------------------|-------------------|------------------|----|-------------------|----|
| Kezelés formája                                   |                   |                  |    |                   |    |
| RT                                                | 12 (7,15%)        | 32,33±33,06      | NS | 50,67±32,11       | NS |
| KT                                                | 45 (26,8%)        | 35,22±25,33      |    | 63,24±24,24       |    |
| CMT                                               | 110 (65,45%)      | 35,87±23,49      |    | 64,2±22,85        |    |
| Válasz az első kezelésre                          |                   |                  |    |                   |    |
| Teljes remisszió                                  | 142 (84,52%)      | 35,28±24,68      | NS | 61,51±23,83       | NS |
| Részleges remisszió                               | 22 (13,1%)        | 37,77±23,32      |    | 69,64±25,48       |    |
| Nem reagált vagy progresszió                      | 1                 | 22               |    | 75                |    |
| Nincs adat                                        | 3 (1,78%)         | 11               |    | 58                |    |
| Relapszus                                         |                   |                  |    |                   |    |
| Igen                                              | 44 (26,2%)        | 41,36±28,51      | NS | 58,70±26,69       | NS |
| Nem                                               | 123 (73,8%)       | 33,13±22,63      |    | 64,43±23,03       |    |

RT: sugárterápia, KT: kemoterápia, CMT: kemo- és radioterápia

A kezelés egyéb jellemzőinek vizsgálata során jelentős eltérést találtunk azoknál, akik a kezelés(ek) után legalább 10 évig betegségmentesek, tehát gyógyultak voltak [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±27,60 vs. FA: 32,86±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±28,69), az aktuálisan kezelés alatt állókhoz képest (FA: 29,35±23,04). Többszörös regressziós analízissel a krónikus fáradtság és a vizsgálati életkor között:  $\beta=0,224$ ;  $p=0,004$ , a krónikus fáradtság és a diagnózis óta eltelt idő:  $\beta=0,153$ ;  $p=0,048$ . Mindkét paraméter független prognosztikus faktora a krónikus fáradtságnak.

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.  $31,88 \pm 22,20$ ;  $p < 0,010$ ). A késői kezelési szövődmények (kardiovaszkuláris, tüdőgyógyászati, pajzsmirigy, második malignus betegség, posztirradiációs bőr- és izomeltérések, oszteoporózis, petefészek diszfunkció, vesekárosodás, gasztrointesztinális) meghatározását korábbi vizsgálatunk [7] 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 betegeknél 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 eredményeket a **7. táblázat** tartalmazza. Az átlagos QL2 érték alacsonyabb volt a csak RT-ben részesülő betegeknél, azonban az eltérések nem voltak szignifikánsak. Nem találtunk összefüggést a meghatározott szövődmények és krónikus fáradtság/életminőség között.

**7. táblázat.** Összefüggés a terápia egyéb paraméterei és a krónikus fáradtság score (fatigue score (FA)) és általános egészségi állapot (global health status (QL2)) között

| Egyéb paraméterek                               | Betegek száma (%) | FA score (0-100) | p     | QL2 score (0-100) | p      |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|-------|-------------------|--------|
| Késői kezelési szövődmények                     |                   |                  |       |                   |        |
| Igen                                            | 36 (21,43%)       | 48,72±28,29      | 0,001 | 45,53±25,39       | <0,001 |
| Nem                                             | 132 (78,57%)      | 31,88±22,20      |       | 67,57±21,44       |        |
| Legalább 10 éve komplett remisszióban van       |                   |                  |       |                   |        |
| Igen                                            | 52 (30,95%)       | 41,36±27,60      | 0,044 | 52,50±25,77       | <0,001 |
| Nem                                             | 116 (69,05%)      | 32,86±22,68      |       | 67,48±21,79       |        |
| A kezelés és vizsgálat között eltelt idő (évek) |                   |                  |       |                   |        |
| 0 (kezelés alatt)                               | 17 (10,12 %)      | 29,35±23,04      | 0,030 | 75,88±16,93       | 0,012  |
| 1-10                                            | 92 (54,76%)       | 32,87±22,35      |       | 64,41±22,20       |        |
| 11-20                                           | 37 (22,02%)       | 35,28±24,87      |       | 62,18±24,78       |        |
| >20                                             | 22 (13,1%)        | 53,37±28,69      |       | 45,53±28,00       |        |

A gyógyult és a késői szövődményekkel bíró csoportban észlelt szignifikáns különbségek miatt (QL2, FA) az összes funkcionális és tüneti alskálát elemeztük. A késői szövődményekben szenvedőknél a fizikai (PF), feladati (RF), és érzelmi (EF) funkció jelentősen csökkent, a dyspnoe (DY) és fájdalom (PA) érték szignifikánsan nagyobb volt a kezelési szövődménnyel nem rendelkező HL-s betegekhez képest. A fizikai aktivitás csökkent, a dyspnoe érték nagyobb volt a gyógyult, tehát legalább 10 éve remisszióban lévő csoportban, mint a nem gyógyultak között, a eltérések szignifikánsak voltak (**8. táblázat**). Az 52 legalább 10 éve KR-ben lévő beteg közül 30 beteg részesült kiterjesztett mezős mellkasi RT-ben (mantle vagy total nodal RT).

**8. táblázat.** A gyógyult és késői szövődményekkel bíró alcsoportok funkcionális és tüneti alskáláinak eredményei a HL-s betegekben

|     | Késői szövődményben szenvedők (n=36) | Késői szövődményben nem szenvedők (n=132) | p      | Gyógyult betegek (legalább 10 éve komplett remisszióban) (n=52) | Nem gyógyult betegek (n=116) | p      |
|-----|--------------------------------------|-------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|--------|
| PF  | 75,59±19,69                          | 86,71±13,44                               | <0,001 | 78,07±18,96                                                     | 86,19±13,9                   | 0,012  |
| RF  | 72,05±30,62                          | 86,53±21,07                               | 0,009  | 80,00±26,73                                                     | 85,40±22,51                  | 0,265  |
| EF  | 61,27±25,28                          | 71,48±23,7                                | 0,032  | 64,67±25,06                                                     | 71,23±23,93                  | 0,108  |
| PA  | 34,31±31,5                           | 22,64±26,23                               | 0,042  | 30,72±30,80                                                     | 22,42±26,05                  | 0,104  |
| DY  | 22,54±28,09                          | 9,81±21,4                                 | 0,002  | 18,00±26,26                                                     | 10,02±21,76                  | 0,029  |
| FA  | 48,72±28,29                          | 31,88±22,2                                | 0,001  | 41,36±27,6                                                      | 33,13±22,67                  | 0,044  |
| QL2 | 45,53±25,39                          | 67,57±21,44                               | <0,001 | 52,5±25,77                                                      | 67,48±21,78                  | <0,001 |

fizikai funkció (PF), feladati (RF), érzelmi funkció (EF), fájdalom (PA), dyspnoea (DY), fáradtság score [fatigue score (FA)], életminőség (QL2)

## 6.2 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, melyet részletesen a **9. táblázat** mutat be.

**9. táblázat.** A munkaképes korú HL-s betegek jellemzői és a foglalkoztatottsági státuszt befolyásoló tényezők

|                                                                              | Munkaképes korú<br>(n=140) | Inaktív<br>(n=47)            | Aktív<br>(n=93)              | Regressziós analízis          |              |                     | Többszörös regressziós analízis |              |                     |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|---------------------|---------------------------------|--------------|---------------------|
|                                                                              |                            |                              |                              | P                             | OR           | 95% CI              | p                               | OR           | 95% CI              |
| Életkor vizsgálatkor $\geq 40$ év<br>vs $< 40$ év                            | 76 (54%)<br>64 (46%)       | 15 (32%)<br>32 (68%)         | 61 (66%)<br>32 (34%)         | $<0,001$                      | 4,357        | 2,038-9,316         |                                 |              |                     |
| <b>Életkor dg-kor <math>\geq 30</math> év<br/>vs <math>&lt; 30</math> év</b> | 80 (57%)<br>60 (43%)       | <b>16 (34%)<br/>31 (66%)</b> | <b>64 (69%)<br/>29 (31%)</b> | <b><math>&lt;0,001</math></b> | <b>4,276</b> | <b>2,028-9,016</b>  | <b>0,001</b>                    | <b>3,556</b> | <b>1,548-8,168</b>  |
| Dg-tól eltelt idő $\geq 10$ év<br>vs $< 10$ év                               | 66 (47%)<br>74 (53%)       | 24 (51%)<br>23 (49%)         | 42 (45%)<br>51 (55%)         | 0,436                         | 1,325        | 0,652-2,689         |                                 |              |                     |
| Férfi<br>vs nő                                                               | 69 (49%)<br>71 (51%)       | 23 (49%)<br>24 (51%)         | 46 (49%)<br>47 (51%)         | 0,953                         | 0,979        | 0,485-1,975         |                                 |              |                     |
| Lakhely: falu<br>vs város                                                    | 32 (23%)<br>108 (77%)      | 12 (26%)<br>35 (74%)         | 20 (22%)<br>73 (78%)         | 0,592                         | 1,252        | 0,507-2,062         |                                 |              |                     |
| <b>Végzettség: alapkú<br/>vs diploma</b>                                     | 50 (36%)<br>37 (27%)       | <b>24 (53%)<br/>14 (30%)</b> | <b>26 (28%)<br/>38 (41%)</b> | <b>0,014</b>                  | <b>3,346</b> | <b>1,282-8,734</b>  | <b>0,032</b>                    | <b>3,320</b> | <b>1,112-9,914</b>  |
| alapkú<br>vs érettségi                                                       | 52 (37%)                   | 8 (17%)                      | 29 (31%)                     | 0,568                         | 1,336        | 0,494-3,609         | 0,235                           | 1,967        | 0,644-6,007         |
| Egyedülálló<br>vs társas kapcsolatban élő                                    | 68 (50%)<br>68 (50%)       | 23 (52%)<br>21 (48%)         | 45 (49%)<br>47 (51%)         | 0,714                         | 1,144        | 0,557-2,347         |                                 |              |                     |
| III-IV.<br>vs I-II. Stádium                                                  | 73 (53%)<br>65 (47%)       | 24 (52%)<br>22 (48%)         | 41 (45%)<br>51 (55%)         | 0,399                         | 1,357        | 0,668-2,762         |                                 |              |                     |
| Bulky<br>vs Bulky nélkül                                                     | 42 (32%)<br>90 (68%)       | 11 (27%)<br>30 (73%)         | 31 (34%)<br>60 (66%)         | 0,409                         | 0,710        | 0,314-1,605         |                                 |              |                     |
| B tünet<br>vs nem volt B tünet                                               | 61 (46%)<br>71 (54%)       | 20 (49%)<br>21 (51%)         | 41 (44%)<br>50 (56%)         | 0,691                         | 1,161        | 0,555-2,433         |                                 |              |                     |
| ECOG 1-2<br>vs ECOG 0                                                        | 22 (17%)<br>108 (83%)      | 8 (20%)<br>33 (80%)          | 14 (16%)<br>75 (84%)         | 0,593                         | 1,299        | 0,497-3,390         |                                 |              |                     |
| Társbetegségek<br>vs nem volt társbetegség                                   | 68 (49%)<br>72 (51%)       | 25 (53%)<br>22 (47%)         | 43 (44%)<br>50 (56%)         | 0,437                         | 1,321        | 0,654-2,667         |                                 |              |                     |
| Kezelés: ABVD<br>vs egyéb                                                    | 43 (31%)<br>95 (69%)       | 16 (34%)<br>31 (66%)         | 27 (30%)<br>64 (70%)         | 0,599                         | 1,224        | 0,576-2,597         |                                 |              |                     |
| RT<br>vs nem volt RT                                                         | 103 (74%)<br>37 (26%)      | 35 (74%)<br>12 (26%)         | 68 (73%)<br>25 (27%)         | 0,864                         | 1,072        | 0,482-2,387         |                                 |              |                     |
| <b>Kezelési szövődmény van<br/>vs nincs</b>                                  | 72 (51%)<br>68 (49%)       | <b>36 (77%)<br/>11 (23%)</b> | <b>36 (39%)<br/>57 (61%)</b> | <b><math>&lt;0,001</math></b> | <b>5,182</b> | <b>2,343-11,460</b> | <b><math>&lt;0,001</math></b>   | <b>5,254</b> | <b>2,196-12,524</b> |
| Relapszus<br>vs nem volt relapszus                                           | 21 (15%)<br>119 (85%)      | 7 (15%)<br>40 (85%)          | 14 (15%)<br>79 (85%)         | 0,980                         | 0,983        | 0,369-2,641         |                                 |              |                     |

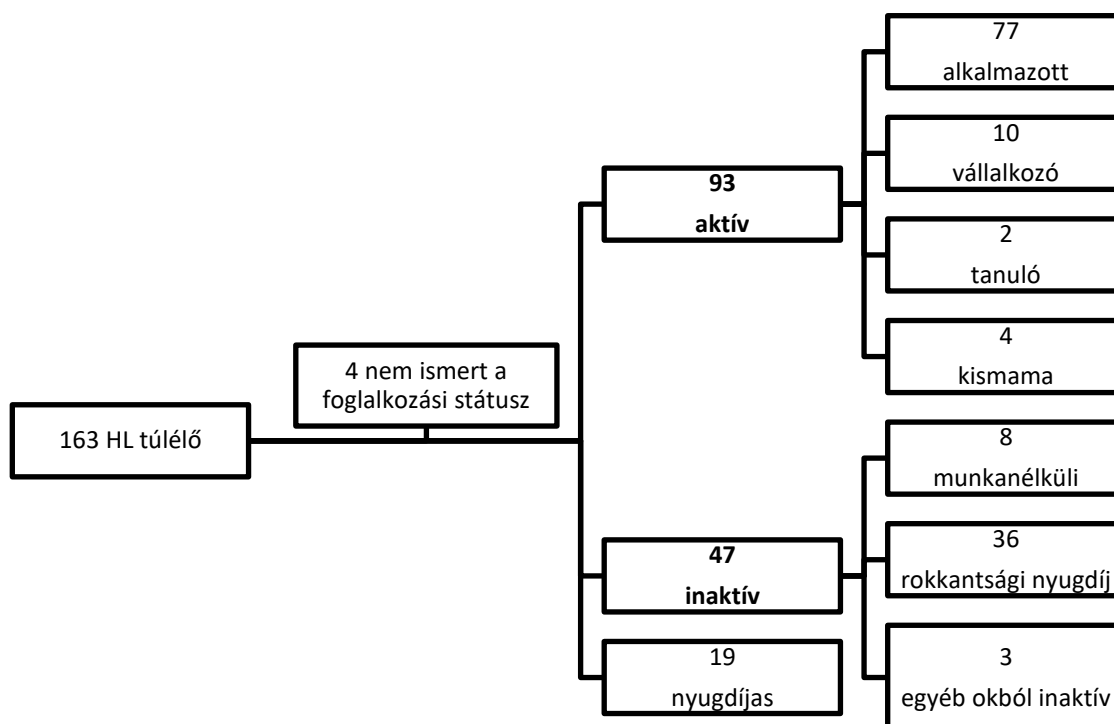
ABVD: adriablastin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin; ECOG: European Eastern Cooperative Oncology Group;

OR: Odds ratio; RT: radioterápia

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%, hematólógiai: 2%. 95 beteg (67%) ABVD-t, 43 beteg egyéb (31%) kemoterápiát kapott. 103 beteg (74%) részesült irradiációs kezelésben. Az inaktív betegcsoportban a kardiovaszkuláris szövődmények szignifikánsan gyakrabban fordultak elő az aktívakhoz képest (9 vs. 12 beteg, 10% vs. 25%,  $p = 0,026$ ), míg az egyéb gyakoribb szövődmények 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.

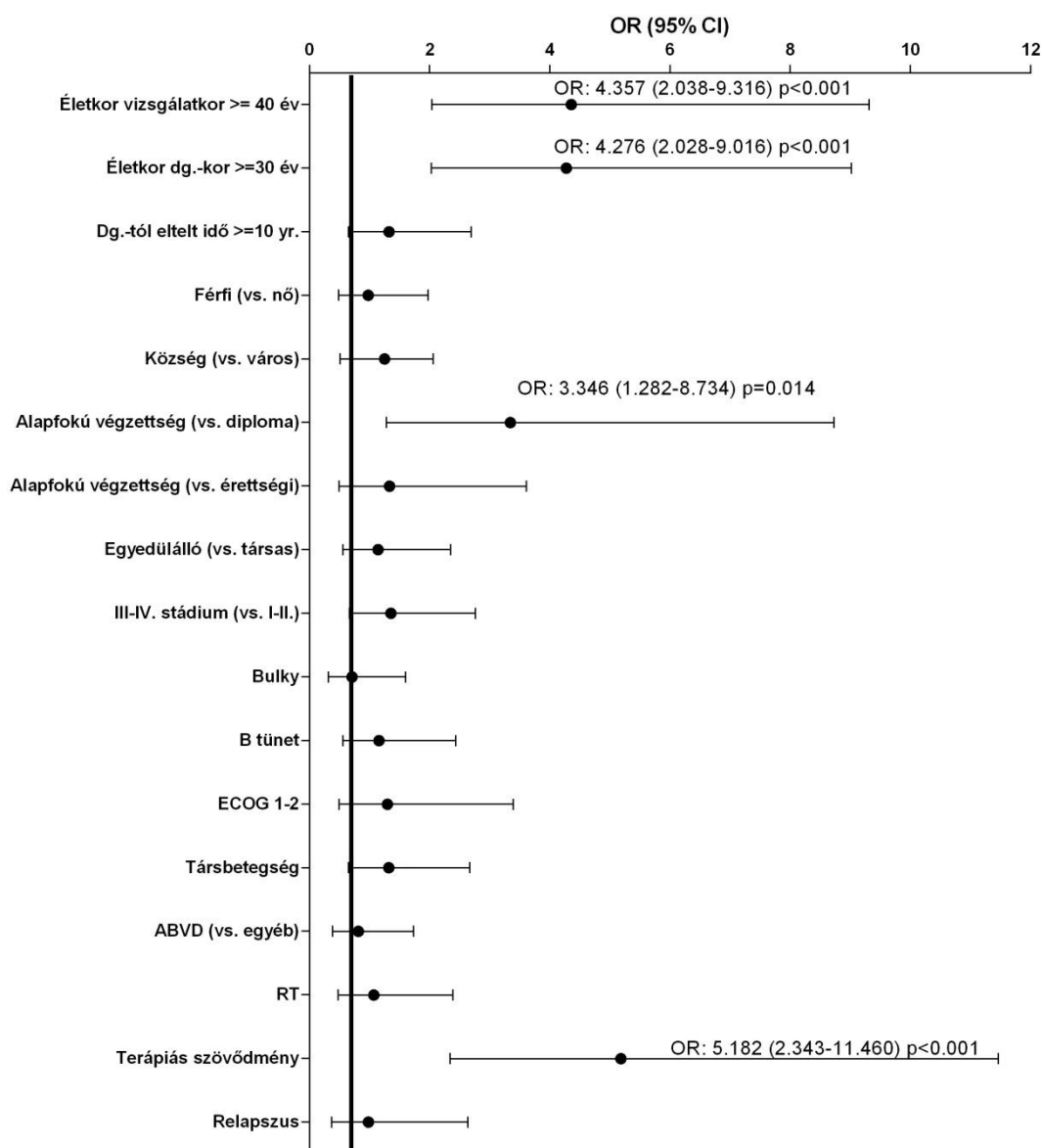
### 6.2.1 Foglalkoztatottsági állapot felmérése

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, melyet az **1. ábrán** mutatok be.



**1. ábra.** A vizsgálatban résztvevő betegek foglalkoztatottsági állapota

Az inaktív betegek életkora a diagnóziskor, a kérdőív kitöltésének idején, valamint a késői kezelési szövődmények előfordulása szignifikánsan eltért az aktív betegekéhez képest **(9. táblázat)**. 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. Az Odds rációkat (OR) és a 95%-os konfidencia intervallumokat (CI) az inaktív és az aktív foglalkoztatottsági állapot klinikai jellemzőinek függvényében a **2. ábrán** mutatom be.



**2. ábra:** Az inaktív és az aktív foglalkoztatottsági állapot klinikai jellemzői

(ABVD: adriablastin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin; ECOG: European Eastern Cooperative Oncology Group; OR: Odds ratio; RT: radioterápia)

## 6.2.2 A foglalkoztatottsági állapot független prediktív faktorai

Többszörös logisztikus regressziós analízist végeztünk, hogy a determináns változókat azonosítsuk, és kiszűrjük a nem szignifikáns változókat. Eredményeink alapján az inaktív HL-s betegeknél a lymphoma későbbi életkorban került felismerésre ( $\geq 30$  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 (**9. táblázat**).

## 6.2.3 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. A késői kezelési szövődmények prediktív faktorait a **10. táblázatban** mutatom be.

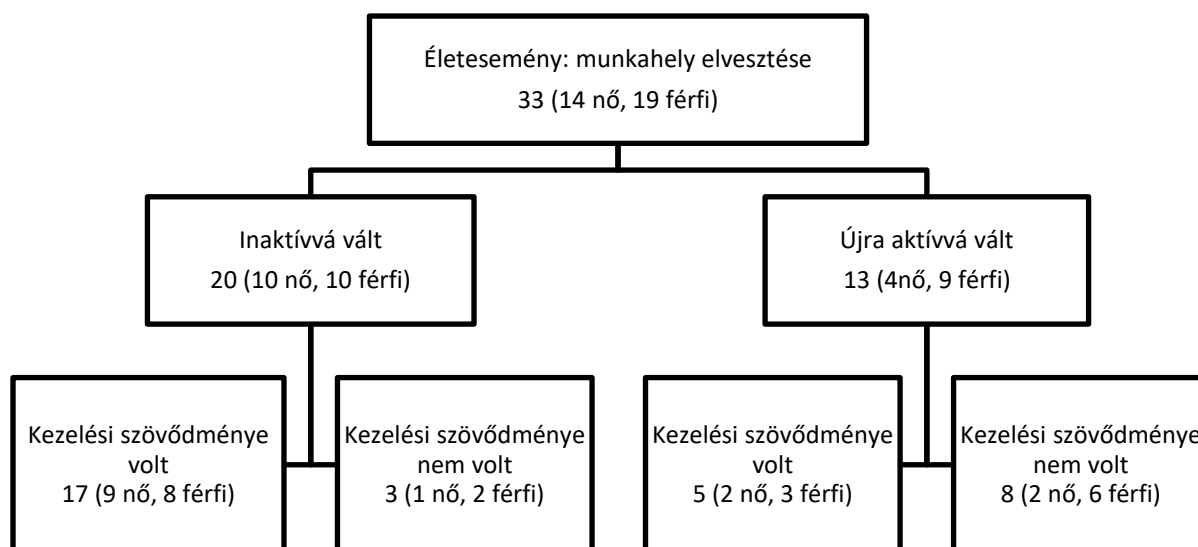
**10. táblázat** A késői kezelési szövődményeket magyarázó tényezők

|                | Késői szövődményben szenvedők | Késői szövődményben nem szenvedők | p      |
|----------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Nem            |                               |                                   |        |
| férfi (n=69)   | 28 (41%)                      | 41 (59%)                          | 0,011  |
| nő (n=71)      | 44 (62%)                      | 27 (38%)                          |        |
| Kemoterápia    |                               |                                   |        |
| A(E)BVD (n=95) | 38 (40%)                      | 57 (60%)                          | <0,001 |
| Egyéb (n=43)   | 33 (77%)                      | 10 (23%)                          |        |

A(E)BVD: adriamycin, (epirubicin), bleomycin, vinblastin és dacarbazin; Egyéb: CV(O)PP: cyclophosphamid, vinblastin [vincristin], procarbazin és prednisolon; COPP/ABV: cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon/adriamycin, bleomycin és vinblastin

### 6.2.4 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 betegek 85%-nak (17/20), az aktív betegek 38%-nak (5/13) volt késői kezelési szövődménye ( $p=0,009$ ), az eredményeket a 3. ábra tartalmazza.



3. ábra A munkahely elvesztése a HL kezelését követően

### 6.2.5 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 alszála (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. A

mentális egészség felmérését szolgáló tesztek eredményeit a **11. táblázat** tartalmazza. 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.

**11. táblázat.** A mentális egészség felmérését szolgáló tesztek eredményei

|                                                                         | Munkaképes<br>korú beteg<br>(n=140)                    | Inaktív<br>(n=47)                                    | Aktív<br>(n=93)                                    | p<br>(Inaktív-<br>Aktív) |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                         | átlag±SD                                               |                                                      |                                                    |                          |
| <b>HADS szorongás</b>                                                   | 5,46±3,54                                              | <b>6,69±3,64</b>                                     | <b>4,87±3,35</b>                                   | <b>0,004</b>             |
| <b>HADS depresszió</b>                                                  | 3,05±3,19                                              | <b>4,87±3,84</b>                                     | <b>2,17±2,38</b>                                   | <b>&lt;0,001</b>         |
| <b>PSS</b>                                                              | 4,55±2,80                                              | <b>5,93±2,83</b>                                     | <b>3,87±2,53</b>                                   | <b>&lt;0,001</b>         |
| <b>SOC</b>                                                              | 66,90±11,26                                            | <b>62,55±69,03</b>                                   | <b>69,03±10,51</b>                                 | <b>0,002</b>             |
| <b>DAS totál</b>                                                        | 49,35±18,94                                            | <b>54,79±22,01</b>                                   | <b>46,80±16,86</b>                                 | <b>0,022</b>             |
| <b>DAS perfekcionizmus</b>                                              | 28,41±12,61                                            | <b>31,98±14,94</b>                                   | <b>26,74±11,07</b>                                 | <b>0,024</b>             |
| <b>DAS dependencia</b>                                                  | 20,94±8,01                                             | 22,81±8,35                                           | 20,07±7,74                                         | 0,063                    |
|                                                                         | betegek száma (%)                                      |                                                      |                                                    |                          |
| <b>HADS szorongás</b><br>normál: 0-7<br>átmeneti: 8-11<br>kóros: 11-21  | <b>104 (75%)</b><br><b>21 (15%)</b><br><b>13 (10%)</b> | <b>26 (57%)</b><br><b>12 (27%)</b><br><b>7 (16%)</b> | <b>78 (84%)</b><br><b>9 (10%)</b><br><b>6 (6%)</b> | <b>0,004</b>             |
| <b>HADS depresszió</b><br>normál: 0-7<br>átmeneti: 8-10<br>kóros: 11-21 | <b>124 (90%)</b><br><b>8 (6%)</b><br><b>6 (4%)</b>     | <b>35 (78%)</b><br><b>6 (13%)</b><br><b>4 (9%)</b>   | <b>89 (96%)</b><br><b>2 (2%)</b><br><b>2 (2%)</b>  | <b>0,005</b>             |
| <b>GHQ</b><br>normál: 0-4<br>kóros: ≥5                                  | <b>124 (90%)</b><br><b>14 (10%)</b>                    | <b>35 (78%)</b><br><b>10 (22%)</b>                   | <b>89 (96%)</b><br><b>4 (4%)</b>                   | <b>0,002</b>             |

HADS: Kórházi szorongás és depresszió skála (Hospital Anxiety and Depression scale),  
 GHQ: Általános egészség kérdőív (General Health Questionnaire), PSS: Észlelt stressz  
 kérdőív (Perceived Stress Scale), SOC: Koherencia-érzés skála (Sense of Coherence Scale),  
 DAS: Diszfunkcionális attitűd skála (Dysfunctional Attitude Scale)

## 7. 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 [6-8]. 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 [9].

A krónikus fáradtság egy nem daganat specifikus általános tünet, mely irodalmi adatok alapján a betegek több mint 50%-ánál már a betegség diagnózisakor kimutatható. A kezelés alatt álló daganatos betegek 60-96%-ánál jelentkezik, de nagymértékben függ a betegség és a kezelés típusától. A daganatos betegséggel kapcsolatos fáradtság egy tartós, szubjektív fizikai, érzelmi vagy szellemi kimerülés-érzés, mely nem magyarázható a korábbi aktivitási szinttel. A súlyos kimerültség jelentősen befolyásolja mind a kezelés alatt álló, mind a remisszióban lévő beteg mindennapi életvitelét. A krónikus fáradtság kialakulása multifaktoriális, szerepet játszik benne a tumor(tömeg) direkt hatásai, a kezelés (KT, RT, CMT) és az azok mellékhatásai, a társbetegségek, illetve befolyásolhatja számos lelki és pszichiátriai betegség megléte, illetve kialakulása [91, 100-102]. A krónikus fáradtság való életi probléma marad a HL sikeres kezelését követően is, mivel a gyógyultakban 2-3-szor gyakrabban jelentkezik, mint az átlagpopulációban [103, 104].

Eredményeink alapján elmondható, hogy fatigue érték (FA) vonatkozásában nem találtunk szignifikáns összefüggést sem a betegség (nem, életkor, stádium, B tünetek, hisztológiai altípus), sem a kezelés (KT, RT, CMT), 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-vedotinnal helyettesítve) terápia tapasztalataink alapján effektív és biztonságos, kedvező mellékhatás-profillal rendelkező mentő kezelés lehet. Kevésbé toxikus, alternatív kezelési modalitások alkalmazásával a relabáló/refrakter betegek túlélése és életminősége tovább javulhat. Vizsgálataink során azon betegeknek volt szignifikánsan nagyobb FA értékük, akik a kérdőív kitöltésekor csökkent hemoglobin értékkel bírtak, a kezelések 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 kezeléseit toxikusabbak voltak, így több késői szövődménnyel 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 szövődményük alakult ki. A késői kezelési szövődményekben szenvedő betegeink szignifikánsan nagyobb FA és kisebb QL2 értékkel rendelkeztek. A késői szövődményekkel rendelkezőknél a fizikai, feladati és érzelmi funkció szignifikánsan csökkent, a dyspnoe és a fájdalom érték szignifikánsan nagyobb volt a kezelési szövődménnyel 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 [105], 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 [106]. 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 krónikus fáradtság szint számos beteg- és a betegséggel kapcsolatos tényezővel függött össze (életkor, nem, B tünetek, relapszus jelentkezése, hemoglobinszint, daganatos betegség a családban, dohányzás) [92]. A komorbiditásoknak a krónikus fáradtság kialakulásban betöltött szerepét munkacsoportunkon kívül két korábbi tanulmány is megerősítette [107, 108]. Ng és munkatársai megállapították, hogy a komorbiditások közül leginkább a kardiovaszkuláris szövődmények megjelenése befolyásolja a krónikus fáradtság megjelenését, eredményeiket a "normál" populációval hasonlították össze [108].

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. A klinikai kezelési útmutatók fontos hangsúlyt fektetnek az alapbetegség állapotának meghatározására (remisszió, relapszus, progresszió), kezelés típusának és időtartamának, valamint fáradékonyságot indukáló hatásának (pl. KT, RT rosszabb mint a sebészi eltávolítás) megállapítására. Kiemelkedően fontos, gyakran multidiszciplináris együttműködést igényel a potenciálisan reverzibilis tényezők, úgymint a társuló anaemia, pajzsmirigy diszfunkció, osteoporosis, cachexia, krónikus fájdalom, mentális stressz, alvászavar megszüntetése, illetve a társbetegségek megfelelő kezelése. A kezelés fontos alappillére a beteg és családjának felvilágosítása/oktatása a daganatos fáradtságról, annak okairól, jelentőségéről és kezelési lehetőségeiről. 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 (anaemia-eritropoetin, cachexia-megestrol acetát) kezelésére lehet alkalmas. Azonban a mai napig nincs egyetlen törzskönyvezett gyógyszer sem a daganatos fáradékonyság kezelésére. Két gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban jelentek meg kedvező eredmények. Az első a methylphenidate, mely egy pszichostimuláns és jelenleg csak klinikai tanulmány keretein belül elérhető. A második pedig a methylprednisolone, melynek rövid távú alkalmazásával csökkenthet a betegek krónikus fáradékonysága, javíthatja az étvágyukat, illetve a betegek elégedettségét is [109, 110].

Mivel a HL elsősorban a munkaképes korban lévő populációt érinti, a diagnóziskor a betegek jelentős része a fiatal felnőttkorban van (átlagéletkor 35 év körül van), így társadalmi jelentősége túlnő gyakoriságán. A kezelés befejezése után a gyógyult betegek ismételt társadalmi reintegrációja, munkába történő visszaállása mind a beteg, mind a kezelőorvos, mind a társadalom szempontjából egyaránt fontos célkitűzés [111]. 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 (gyógyult, remisszióban lévő). 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. Az irradiációs mező és a dózis csökkentésével, illetve az ABVD

kezelés bevezetésének köszönhetően a HL kezelése célzottabbá vált, mely betegek körében 2002 után a késői kezelési szövődmények csökkenését mutathatja (az eredmény táblázatos/ábra formában nem szerepel). A késői kezelési szövődmények, elsősorban a kardiovaszkuláris betegségek egyértelműen hozzájárulnak az inaktív foglalkoztatottsági állapot kialakulásához.

Irodalmi adatok alapján a tartósan remisszióban lévő/gyógyult HL-s betegek foglalkoztatottsági státusza 71-85% között változik [79-82], saját beteganyagunkban ez az érték 66% volt. A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai alapján (<https://www.ksh.hu/>) az északkelet-magyarországi munkanélküliségi ráta ezen időszakban 7,2% volt (2012-től 2015-ig, a 40-49 éves populációban, mindkét nemben), 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 betegek, 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 [82, 112]. Ezen adatok felhívják a figyelmet, hogy tartósan túlélő betegek több segítségre szorulanak a munkába való visszaállás/visszatérés, rehabilitáció tekintetében.

Öt olyan nemzetközi tanulmány találtunk, ami a remisszióban lévő HL-s betegek foglalkoztatottsági állapotára vonatkozó rizikófaktorokat vizsgálja, 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 [79]. 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) [113]. 2012-ben Chen és mtsai bemutatták, hogy a férfi nem és a fej-nyaki régióban kialakult hegesedés összefüggést mutat a munka(hely) elutasításával [80]. 2015-ben Glimelius és mtsai-nak tanulmánya azt mutatta, hogy az előrehaladott stádiumú teljes dózisú KT-ben részesülő betegeknek a munkahely elvesztésének lehetősége nagyobb, melyet nem magyaráz a relapszus kialakulása, a második malignitás vagy a kardiovaszkuláris betegség megjelenése [82]. 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 [114].

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 [84]. Lymphomás betegekkel foglalkozó klinikai vizsgálatok eredményei alapján (HADS kérdőívvel) a szorongás 15-42%, a depresszió 4-35% gyakorisággal fordult elő [86]. 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 [97]. Finn munkacsoport nem talált különbséget a GHQ értékekben akut lymphoid leukaemás túlélők és a kontrollcsoport között [98]. 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 koherenciaérzését (SOC kérdőív), a válaszokra adott átlagértékek ( $66,8 \pm 11,2$ ) a saját eredményeinkkel közel azonosak ( $66,90 \pm 11,26$ ) [99]. 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. A korszerű kezelési modalitások mellett a HL-s betegek meggyógyításán túl fontos cél, hogy munkaképes, teljes funkciójú túlélőkké váljanak. 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. Nyugdíj formájában pénzügyi kompenzációban részesülnek a rokkantság mértékének megfelelően [112]. Svédországban multidiszciplináris intervenciók segítik elő az egészséges munkakörnyezet és életmód kialakítását, melyben szerepet kapnak lelki, pszichológiai és szakmai támogatások is [82]. 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 javasolunk a gyógyult, remisszióban lévő HL-s betegek számára is. Tanszékünkön klinikai pszichológus, Onkohaematológiai Betegklub működik, mely betegeink pszichés jóllétét javíthatja. Mindemellett a család szerepe is kiemelkedően fontos. Kontroll vizsgálatok alkalmával célszerű lenne több időt fordítani a gyógyult, remisszióban lévő betegeink pszichés vezetésére, mellyel a betegszerepből történő kilépésüket is elősegíthetnénk.

## 8. Új megállapítások

1. A krónikus fáradtság a gyógyult HL-es betegek több mint háromnegyedénél volt kimutatható. Az alacsonyabb hemoglobinszinttel 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 betegeknél 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.

## 9. Összefoglalás

A korszerű kivizsgálási, illetve rizikó- és válaszadaptált kezelési elvek alkalmazása mellett a HL-s betegek 80-85%-a hosszú távon túlél, meggyógyul, így a HL kezelése az elmúlt évtizedekben az onkohematológia egyik sikertörténetévé vált. 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. Azonban számos olyan mellékhatás ismert, amely a betegek életminőségét, lelki egészségét befolyásolja és ezáltal a betegek fizikális, szociális és pszichés zavarához vezethet. Mivel a HL elsősorban a munkaképes korban lévő populációt érinti, a diagnóziskor a betegek jelentős része a fiatal felnőttkorban van, így társadalmi jelentősége túlnő gyakoriságán.

Vizsgálataink során HL-s betegeink háromnegyedénél volt krónikus fáradtság kimutatható, mely a csökkent hemoglobin értékkel szignifikánsan összefüggött. Gyógyult és a kezelések késői szövődményeiben szenvedő betegeinknél szignifikánsan nagyobb fatigue értéket és rosszabb életminőséget észleltünk, melynek magyarázata az lehet, hogy a hosszabb túlélés során az idősödő életkor miatt már más társbetegségekkel is számolnunk kell, és a korábbi évek-évtizedek kezelése toxikusabbak voltak, így több késői szövődménnyel járhattak. Eredményeik alapján elmondható, hogy a krónikus fáradtság az egyik leggyakoribb funkció csökkenéssel járó állapot, melyre a betegek gondozása során kiemelt figyelmet kell fordítani.

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. Eredményeink alapján 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. Vizsgálataink alapján kiterjesztett szociális reintegrációs programot javasolunk a gyógyult, remisszióban lévő HL-s betegek számára. Célszerű több időt fordítani a gyógyult, remisszióban lévő betegeink pszichés vezetésére gondozásuk során.

**Tárgyszavak:** Hodgkin lymphoma, lelki egészség, krónikus fáradtság, életminőség, késői kezelési szövődmények

## 10. Summary

As a result of the use of modern examination methods as well as risk and response adapted strategies, 80-85% of HL patients today survive or recover, hence treatment of HL has become one of the success stories of oncohaematology over the past decades. Parallel to this, treatment-related (late) complications have come to the fore. Of these patients' long-term life expectancy is mostly affected by the development of second malignancies and appearance of organ damage (heart, lungs, thyroid gland). However, several side effects are known to affect patients' quality of life and mental health, and can thus lead to social, and psychological disorders in patients. HL primarily affects the young adult active population, with a significant portion of patients at the time of diagnosis being young adults (mean age around 35). Thus, its social and economic importance surpasses its incidence.

In our study we found fatigue in three-quarters of our HL patients in significant correlation with lower haemoglobin levels. We detected significantly higher fatigue scores and worse quality of life in our recovered patients with treatment-related late complications. One explanation for this is that, due to older age, other comorbidities also need to be reckoned with during longer survival, and treatments in earlier years and decades were more toxic, thus likely to lead to more late complications. Our results have led us to conclude that fatigue is one of the most common conditions accompanied by reduction in function that warrant special attention during patient care.

During our work we used validated measurement tools to assess HL patients' mental health and demonstrated a close correlation between employment status and mental well-being. Our results suggest that independent determining factors of employment were younger age at time of diagnosis, higher educational level, and absence of treatment-related late complications. Risk factors for late complications were female sex and non-ABVD therapy. Based on the results of our study we recommend an extensive social reintegration programme for recovered HL patients in remission. It is also desirable to dedicate more time to the psychological guidance of our recovered patients in remission during their follow-up care.

**Key words:** Hodgkin lymphoma, mental health, fatigue, quality of life, treatment-related late complications

## 11. Irodalomjegyzék

1. Varga Gy, Illés Á. Hodgkin-lymphoma. In Tulassay Zs (szerk.): A belgyógyászat alapjai. Medicina, Budapest 2016; 1304-1307.
2. Illés Á, Molnár Zs. A felnőttkori Hodgkin-lymphoma ellátásának irányelvei. In: Lehoczky D (szerk.): Hematológiai betegségek korszerű kezelése. Zafir Press, Budapest 2011; 285-309.
3. Diehl V, Thomas RK, Re D. Hodgkin's lymphoma - diagnosis and treatment. Lancet Oncol. 2004; 5: 19-26.
4. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. 20122012 [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) (Accessed on May 10 2017)
5. Nemzeti Rákregiszter: <http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>
6. Illés Á, Jóna Á, Simon Zs, Udvardy M, et al. Novel treatment options in relapsed and refracter Hodgkin lymphomas. Orv Hetil. 2015; 156: 1824-1833.
7. Bonadonna G, Santoro A. ABVD chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Cancer Treat Rev. 1982; 9: 21-35.
8. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003; 348: 2386-2395.
9. Miltényi Zs, Keresztes K, Végh J, et al. What is the Price of Survival in Hodgkin's Lymphoma? Hematol Oncol. 2007; 25: 178-183.
10. Linendoll N, Saunders T, Burns R, et al. Parsonset KS: Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review. Health Qual Life Outcomes 2016; 14: 114.
11. Clarke TC, Christ SL, Soler-Vila H, et al. Working with cancer: health and employment among cancer survivors. Ann Epidemiol. 2015; 25: 832-838.
12. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med Chirurg Trans. 1832; 17: 68-114.
13. Wilks S. Cases of Iardaceous disease and some allied affections, with remarks. Guy's Hosp Rep. 1856; 17: 103-132.
14. Wilks S. Cases with enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks. Guy's Hosp Rep 1865; 11: 56-67.
15. Langhans T. Das maligne lymphosarcoma (Pseudoleukämie). Virchow'Archiv Path Anat. 1872; 54: 509-537.

16. Greenfield WS. Specimens illustrative of the pathology of lymphadenoma and leukocythemia. Tans Path Soc London 1878; 29: 272-304.
17. Sternberg C. Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des Lymphatischen Apparates. Ztschr Heilk 1898; 19: 21-90.
18. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. Johns Hopkins Hosp Rep. 1902; 10: 133-196.
19. Jackson HL, Parker F. Hodgkin's disease and allied disorder. New York: Oxford University Press 1947.
20. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res. 1966; 26: 1063-1083.
21. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-1392.
22. Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al: Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived: from B cells at various stages of development. Proc Nat Acad Sci USA 1994; 91: 10962-10966.
23. Kanzer H, Küppers R, Hansmann ML. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. J Exp Med. 1996; 184: 1495-1505.
24. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Histopathology 2000; 36: 69-89.
25. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. Fourth edition. WHO Press, 2008.
26. Magyari F, Barna S, Miltényi Zs, et al. Histopathological difficulties in an adolescent lymphoma patient. Pathol Oncol Res. 2015; 21: 213-217.
27. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127: 2375-2390.
28. European Cancer Observatory - International Agency for research on Cancer. 2016 <http://eco.iarc.fr/>
29. MacMahon B. Epidemiology of Hodgkin's disease Cancer Res. 1966; 26: 1189-1191.

30. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 776-783.
31. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and Biology, *Semin Hematol.* 2016; 53: 139-147.
32. Shuggart YY, Hemminki K, Vaitinen 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 Gen.* 2000; 106: 553-556.
33. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004; 100: 1902-1908.
34. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116: 3268-3277.
35. Thomas RK, Re D, Wolf J, et al. Hodgkin's lymphoma - molecular biology of Hodgkin and Reed Sternberg cells. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 11-18.
36. Jona A, Szodoray P, Illes A. Immunologic pathomechanism of Hodgkin's lymphoma. *Exp Hematol.* 2013; 41: 995-1004.
37. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001; 98: 194-200.
38. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006; 108: 3786-3791.
39. Zimmermann H, Trappe RU. Therapeutic options in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Ther Adv Hematol.* 2011; 2; 393-407.
40. Flavell KJ, Murray PG. Hodgkin's disease and the Epstein-Barr virus. *Molecular Pathology.* 2000; 53: 262-269.
41. Jarret RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002; 13: 23-29.
42. Keresztes K, Miltényi Zs, Bessenyei B, et al. 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.
43. Armitage J, Gisselbrecht C. Clinical evaluation. In: Engert A, Younes A, editors. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Overview.* Springer, 2015 pp:95-106.

44. Harris NL. The many faces of Hodgkin's disease around the world: What have we learned from its pathology? *Ann Oncol.* 1998; 9: S45-56.
45. Illés Á, Nemes Z. Hodgkin Lymphoma. In: Matolcsy A, Udvardy M, Kopper L. *Hematológiai Betegségek Atlasza.* Medicina, Budapest 2006; pp. 337-346.
46. Illés Á, Molnár Zs, Miltényi Zs: Újdonságok a Hodgkin-lymphoma ellátásában. *Klin Onkol.* 2016; 3: 185-193.
47. Meignan M, Itti E, Gallamini A, et al. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 623-633.
48. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-(18F) fluoro- 2-deoxy- D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3746-3752.
49. Kostakoglu L, Cheson BD. State-of-the-art research on „lymphomas: role of molecular imaging for staging, prognostic evaluation, and treatment response”. *Front Oncol.* 2013; 3: 1-9.
50. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3059-3068.
51. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 4508-4014.
52. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971; 31: 1860-1861.
53. 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.
54. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989; 73: 47-56.
55. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Eng J Med.* 1998; 339: 1506-1514.

56. Bröckelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos FP. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma *Semin Hematol*. 2016; 53: 155-164.
57. Simon Zs, Barna S, Miltenyi Zs, et al. Combined prognostic value of absolute lymphocyte/monocyte ratio in peripheral blood and interim PET/CT results in Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 2016; 103: 63-69.
58. Yahalom J, Hoppe TR. Principles of Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Younes A, editors. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Overview*. Springer; 2015; pp.156-176.
59. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 640-652.
60. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4199-4206.
61. Advani R, Hoppe R, Rosenberg SA, et al. Stage I/II Hodgkin's Disease (HD) with bulky mediastinal disease or other Risk Factors (RF); the Stanford V experience. *Haematologica* 2007; 92: 27.
62. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma (version V.1.2018).
63. Illés Á, Jóna Á, Simon Zs, et al. Új lehetőségek a refrakter és relabált Hodgkin-lymphomás betegek kezelésében. *Orv Hetil*. 2015; 156: 1824-1833.
64. Illés Á, Simon Zs, Udvardy M, et al. Így kezeljük az autológ őssejt transzplantáció után kiújult Hodgkin lymphomát. *Orv Hetil*. 2017; 158: 1338-1345.
65. Molnár Z, Pinczés LI, Piukovics K, et al. Relabáló/refrakter Hodgkin-lymphoma brentuximab vedotin kezelése. Hazai tapasztalatok. *Orv Hetil*. 2017; 158: 1630-1634.
66. Nancy LB: Emerging role of novel therapies in Hodgkin Lymphoma: proceed with caution. *Hematology Am Soc hematol Educ Program* 2017; 2017: 317-323.
67. Magyari F, Simon Z, Barna S, et al. Successful administration of rituximab-bendamustine regimen in the relapse of Hodgkin lymphoma after autologous hemopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2012; 30: 98-100.
68. Nogova L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 434-439.

69. Fanale MA, Lai C-M, McLaughlin P, et al. Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL) patients treated with R-CHOP. *ASH Annual Meet Abstr.* 2010; 116: 2812.
70. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, et al. The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review. *Ann Hematol.* 2011; 90: 993-1004.
71. Tiringier I. Egészséggel kapcsolatos életminőség. In: Csernus V, Kállai J, Komoly S, et al. *Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig. Interdiszciplináris tananyag az idegrendszer felépítése, működése és klinikuma témáiban orvostanhallgatók, egészség- és élettudományi képzésben résztvevők számára Magyarországon.* Dialóg Campus, Pécs 2016; 1729-1732.
72. International Health Conference Constitution of the World Health Organization 1946. *Bull World Health Organ.* 2002; 80: 983-984.
73. Roper K, McDermott K, Cooley ME, et al. Health-related quality of life in adults with Hodgkin's disease: the state of the science. *Cancer Nurs.* 2009; 32: 1-17.
74. Halbsguth TV, Flethner HH. Quality of life. In: Engert A, Younes A, editors. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Overview.* Springer 2015. pp. 365-374.
75. Butt Z, Rosenbloom SK, Abernethy AP, et al. Fatigue is the most important symptom for advanced cancer patients who have had chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008; 6: 448-455.
76. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4: 1-10.
77. Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer* 2004; 91: 822-828.
78. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, et al. Cancer-related: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003; 98: 1786-1801.
79. Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, et al. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1986; 4: 805-814.
80. Chen BA, Feng Y, Neuberg D, et al. Employment and insurance in survivors of Hodgkin lymphoma and their siblings: a questionnaire study. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1474-1480.

81. Joly F, Henry-Amar M, Arveux P, et al. Late psychological sequelae in Hodgkin's disease survivors: a French population-based case-control study. *J Clin Oncol.* 1994; 14: 2444-2453.
82. Glimelius I, Ekberg S, Linderöth J, et al. Sick leave and disability pension in Hodgkin lymphoma survivors by stage, treatment, and follow-up time-a population-based comparative study. *J Cancer Surviv.* 2015; 9: 610-611.
83. Tross S, Holland JC. Psychological sequelae in cancer survivors. In: Holland JC, Rowland JH: *Handbook of psychooncology.* Oxford University Press, New York 1990, pp: 101-116.
84. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, et al. Psychological distress after cancer survey of 459 Hodgkin's disease survivors. *Br J Cancer* 1997; 76: 791-796.
85. Devlen J, Maguire P, Phillips P. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. *Br Med J.* 1987; 295: 953-957.
86. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, et al. The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry. *J Cancer Surviv.* 2014; 8: 555-564.
87. Broers S, Kaptein AA, Le Cessie S, et al. Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow-up study. *J Psychosom Res.* 2000; 48: 11-21.
88. Harila MJ, Niinivirta TI, Winqvist S, et al. Low depressive symptom and mental distress scores in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33: 194-198.
89. Wettergren L, Björkholm M, Axdorph U, et al. Determinants of health related quality of life in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *Qual Life Res.* 2004; 13: 1369-1379.
90. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 365-367.
91. Rüffer U, Flechtner H, Tralls P, et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003; 39: 2179-2186.
92. Fayers PM. Interpreting quality of life data population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1331-1334.

93. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality of life scores. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 139-144.
94. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67: 361-370.
95. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997; 42: 17-41.
96. Muszbek K, Szekely A, Balogh E, et al. Validation of the Hungarian translation of hospital anxiety and depression scale. *Qual Life Res.* 2006; 15: 761-766.
97. Balajti I, Vokó Z, Ádány R, et al. A koherencia-érzés mérésére szolgáló rövidített kérdőív és a lelki egészség (GHQ-12) kérdőív magyar nyelvű változatának validálása. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2007; 8: 147-161.
98. Stauder A, Konkoly-Thege B. Characteristics of the Hungarian version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006; 7: 203-216.
99. Weismann AN, Beck AT. The dysfunctional attitude scale. In: Perczel Forintos D, Ajtay Gy, Kiss Zs. editors. *Kérdőívek, becslőskálák a klinikai pszichológiában. [Questionnaires in clinical psychology]* (Translated by Kopp M) *Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest* 2007.
100. Butt Z, Rosenbloom SK, Abernethy AP, et al. Fatigue is the most important symptom for advanced cancer patients who have had chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008; 6: 448-455.
101. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related Fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4: 1-10.
102. Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer* 2004; 91: 822-828.
103. Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, et al. Quality of life after successful treatment of early- stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1160-1170.
104. Hjerstad MJ, Oldervoll L, Fossa SD, et al. Quality of life in long-term Hodgkin's disease survivors with chronic fatigue. *Eur J Cancer* 2006; 42: 327-333.
105. Hjerstad MJ, Fossa SD, Oldervoll L. Fatigue in long-term Hodgkin's disease survivors: a follow-up study. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6587-6595.
106. Loge HJ, Abrahaseem JH, Ekeberg O, et al. Hodgkin's disease survivors more fatigue than the general population. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 253-261.

107. Knobel H, Havard LJ, Lund MB, et al. Late medical complications disease and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3226-3233.
108. Ng AK, Li S, Recklitis C, et al. A comparison between long-term survivors of Hodgkin's disease and their siblings on fatigue level and factors predicting for increased krónikus fáradtság. *Ann Oncol*. 2005; 16: 1949-1955.
109. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue (version V.1.2014).
110. Berger AM, Mitchell SA, Jacobsen PB, et al. Screening, evaluation and management of cancer-related fatigue: Ready for implementation to practice? *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 190-211.
111. Halbsguth TV, Flethner HH. Quality of life. In: Engert A, Younes A, editors. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Overview*. Springer 2015. pp. 365-374.
112. Horsboel TA, Nielsen CV, Andersen NT, et al. Risk of disability pension for patients diagnosed with haematological malignancies: a register-based cohort study. *Acta Oncol*. 2014; 53: 724-734.
113. Abrahamsem AF, Loge JH, Hannisdal E, et al. Socio-medical situation for long-term survivors of Hodgkin's disease: a survey of 469 patients treated at one institution. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1865-1870.
114. Behringer K, Goergen H, Muller H, et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin lymphoma: the impact on treatment outcome and social reintegration. *JCO* 2016; 34: 4329-4337.



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 survivors'- 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](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 betegünkénél.  
*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 alapjául 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.



### 13. 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 lehessenek.

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

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

A statisztikai számításokhoz nyújtott segítségért Hodosi Katalinnak tartozom köszönettel.