

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**Klinikai tapasztalatok Hodgkin lymphomában, különös tekintettel
a túlélésre és a késői kezelési szövődményekre**

Dr. Simon Zsófia



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2010.

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke:	3.oldal
1. Bevezetés- célkitűzések:	8.oldal
2. Irodalmi áttekintés:	11.oldal
3. Betegek és módszerek:	23.oldal
4. Eredmények:	31.oldal
5. Megbeszélés:	48.oldal
6. Összefoglalás:	66.oldal
7. Irodalomjegyzék:	67.oldal
Köszönetnyilvánítás:	88.oldal

Rövidítések jegyzéke

ABVD: adriablastin, vinblastin, bleomycin, dacarbazin

aHSCT: autológ haemopoeticus őssejt transzplantáció

ALCL: anaplasias nagysejtes lymphoma

ALK: anaplasias lymphoma kináz

BEACOPP: bleomycin, etoposid, adriablastin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon

BMI: body mass index

cHK/HL: klasszikus Hodgkin kór/lymphoma

CABG: coronary artery bypass grafting

CAD: coronary artery disease

CEP: CCNU, etoposid, prednimustin

CHOP: cyclophosphamid, adriablastin, vincristin, prednisolon

CMT: combined modality treatment (kombinált kemo- és radioterápia)

COPP: cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon

COPP/ABV: cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon/ adriablastin, bleomycin, vinblastin

CT: computer tomográfia

CV: cardiovascularis

CVP: cyclophosphamid, vincristin, prednisolon

Cx: arteria coronaria circumflexa

DEOEC: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

DHAP: cisplatin, cytarabin, dexamethason

DISA: dual-isotope simultaneous acquisition SPECT (single photon emission computed tomography)

DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma

DMFT: decayed, missed, filled teeth

E2A: Immunglobulin enhancer-binding factor E12/E47

EBF: early B-cell factor

EBV: Epstein Barr vírus

EF: ejekciós frakció

EF-RT: extended field radioterápia

EKG: elektrokardiográfia

EMA: epithelialis membrán antigén

EORTC: European Organization for Research and Treating Cancers

ETFL: European Task Force on Lymphoma

FA: fatigue (krónikus fáradtság/kimerültség)

FDC: follicularis dendriticus sejt

FDG-PET: 18-fluorodezoxi pozitron emissziós tomográfia

FISH: fluorescens in situ hibridizáció

FLIP: FLICE (kaspáz-8) inhibitor protein

GHSB: German Hodgkin Study Group

HDT: nagy dózisú kezelés

HIV: humán immundeficiencia vírus

HK/HL: Hodgkin kór/lymphoma

HRSs: Hodgkin, Reed-Sternberg sejt

IAP: inhibitor of apoptosis proteins

ICE: ifosfamid, carboplatin, etoposid

IF-RT: involved field radioterápia

Ig: immunglobulin

IGEV: ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednisolon + G-CSF

IH: immunhisztokémia

IM-RT: intensity modulated radioterápia

IN-RT: involved nodal radioterápia

IPS: International Prognostic Score

IL: interleukin

JAK: Janus kináz

KT: kemoterápia

KR(u): (bizonytalan) komplett/teljes remisszió

LAD: left anterior descending coronary artery

LAG: bipedal hasi lymphangiográfia

L&H: lymphocyt-histiocyt

LD: lymphocyt depléciós

LMP: látens membrán protein

LP: lymphocyt predomináns

LR: lymphocyte rich

MC: mixed cellularity

MDM: mouse double minute

MIBI: metoxi-izobutril izonitril

MOPP: mustárnitrogén, vincristin, procarbazin, prednisolon

MUM1: multiple myeloma oncogene 1

NFκB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NHL: non-Hodgkin lymphoma

NLPHK/L: nodularis lymphocyt predomináns Hodgkin kór/lymphoma

NR: non-responder

NS: nodularis sclerosis

ORR: overall response rate

PDGF: platelet derived growth factor

PTCA: percutan transluminaris coronaria angioplastica

PTGC: progresszíven transzformált germinális centrum

PTA: percutan transluminaris coronaria angiographia

PR: parciális remisszió

R: rituximab

RCA: right coronary artery

REAL: Revisesed European and American Lymphoma Classification

RIC: reduced intensity conditioning

RT: radioterápia

Rtg: röntgen

Stanford V: adriablastin, vinblastin, mustárnitrogén, vincristin, bleomycin, etoposid, prednisolon

STAT: signal transducer and activator transcription

TARS: threonyl-tRNA synthetase

TGF: transforming growth factor

Th: T-helper (sejt)

T/HrBCL: T-sejt/histiocita gazdag B-sejtes lymphoma

TNF: tumor necrosis factor

TNI: total nodal irradiáció

TRAF: TNF receptor associated factor

TRAIL: TNF related apoptosis inducing ligand

TRM: treatment realeded mortality

UH: ultrahang

We: Westergreen

WHO: World Health Organization

XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein

1. Bevezetés

A nyirokcsomók megnagyobbodásával és a lép gócos infiltrációjával járó kórképet elsőként Sir Thomas Hodgkin írta le 1832-ben 7 eset kapcsán. A betegség az azóta eltelt időben az orvostudomány egyik sikertörténete lett, a XX. század második felében szerzett és azóta is gyarapodó klinikopatológiai, diagnosztikai ismereteink és a korszerű terápiás gyakorlat eredményeként ma a Hodgkin lymphomás (HL) betegek nagy többsége hosszú távon túlél, meggyógyul. A HL hazai és nemzetközi incidenciája 1,5-3/100 000, azonban tekintettel arra, hogy főként a fiatal felnőttek betegsége, a társadalmi jelentősége túlmutat gyakoriságán.

A klinikopatológiai megfigyelések eredményeként az 1994-es REAL klasszifikáció a Hodgkin-kórt (HK) két csoportra osztotta: a klasszikus (CHK) és a nodularis lymphocytá predománns HK-ra (NLPHK). Mérföldkőnek tekinthető, hogy ugyanebben az évben Küppers az NLPHK-ra jellemző atípusos Hodgkin, Reed-Sternberg (HRS) sejtekről igazolta a klonális B-sejtes eredetet, mely később a klasszikus forma daganatos sejtjeiről is igazolódott, így a betegség egyértelműen a lymphomák közé volt sorolható. Ugyanakkor az immunfenotípus vizsgálatok a két forma különbözőségét mutatták, mely tükröződik a 2000 óta érvényben lévő, legutóbb 2008-ban frissített WHO klasszifikációban is, mely a HK-t a lymphomák közé sorolja, és két szövettani típusát különbözteti meg, nevezetesen a nodularis lymphocytá predománns (NLPHL) és a klasszikus Hodgkin lymphomát (cHL). Mindezzel párhuzamosan a diagnosztikai lehetőségek is jelentősen fejlődtek, ma már rutinszerűen alkalmazzuk a CT vizsgálatokat és gyakorlatilag elérhető az egész test 18-fluorodezoxi glükóz pozitron emissziós tomográfia (FDG-PET), illetve az országban ma már három centrumban a kettő kombinációját (PET-CT) alkalmazzák. Mindez pontos klinikai stádium besorolást és jobb prognózis megállapítást tesz lehetővé, mely a korszerű, rizikó adaptált kezelés alkalmazásának alapját képezheti. Ennek eredményeként ma már a HL-es betegek nagy

többsége meggyógyul, a 10 éves teljes túlélés a 80%-ot meghaladja nemzetközi és hazai viszonylatban egyaránt.

A HL kezelésének történetében három szakaszt különböztethetünk meg: 1960-1985 között a betegség irányú, 1985-1995 között a kezelés orientált és 1995-től napjainkig a beteg központú periódust. A szemléletváltozásban fontos szerepet játszott az, hogy szembesülnünk kellett a HL-ből gyógyultak kezelésének késői szövődményeivel. 10-15 évvel a HL diagnózist követően a késői szövődményekből eredő halálozás meghaladja a betegségből eredő halálozás mértékét. Mindemellert számos kezelési szövődmény a betegek életminőségét hosszútávon is kedvezőtlenül befolyásolja, terhelhetőségük csökken. A késői szövődmények között a legsúlyosabbak a második daganatos megbetegedések és a cardiovascularis eltérések, azonban ezek mellett számos, inkább az élet minőségét rontó szövődményről tudunk, ilyen például a mantle mezős és a felső nyaki nyirokcsomó régiók érintett mezős irradiációjának következtében károsodó pajzsmirigy vagy csökkenő nyáltermelés, és ennek eredményeként megnövekedő caries rizikó, romló parodontológiai állapot.

A betegség pontos etiológiájának megismerésére irányuló mind szélesebb körű experimentális kutatások, a bővülő diagnosztikai lehetőségek, a korszerű prognózis-becslés, a rizikó és válasz adaptált kezelés egyaránt a túlélés növelését célozzák meg oly módon, hogy lehetőleg a betegek életkilátása és életminősége hosszútávon se maradjon el a „normál” populációtól.

Célkitűzések:

1. Az elmúlt két évtizedben a klinikopatológiai ismeretek gyarapodása, a REAL/WHO klasszifikáció bevezetése, a korszerű diagnosztika, ennek eredményeként pontos klinikai stádium meghatározás és új prognosztikai rendszerek bevezetése, valamint a késői kezelési szövődmények fontosságának felismerése terápiás szemléletváltást eredményezett a nemzetközi és hazai gyakorlatban egyaránt. Mindez alapján

határoztam el, hogy felmérem az 1995 és 2004 között a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján felismert és gondozott HL-es betegek klinikai jellemzőit, áttekintem a Klinikánkon alkalmazott terápiás gyakorlatot és felmérem betegeink 10 éves prognosztizált teljes és eseménymentes túlélését az alkalmazott terápia és a prognózis függvényében.

2. A NLPHL ritkább formája a HL-nek, mely immunhisztokémiai és klinikai sajátosságaiban egyaránt jelentősen eltér a klasszikus formától. Előfordulása a HL betegek között 3-5%, így hazánkban mindössze kb. 6-8 új felnőtt esettel számolhatunk évente. Diagnosztikája az eltérő kezelési gyakorlat miatt kiemelkedő fontosságú. Két nagy hazai centrum betegei adatainak áttekintésével vizsgálni kívántam a betegség hazai előfordulását, a betegek klinikai jellemzőit, az alkalmazott kezeléseket és 10 éves prognosztizált teljes és eseménymentes túlélést, valamint mindezen keresztül elemeztem az NLPHL patológiai jellegzetességeit és a differenciál diagnózis szempontjait.
3. Munkacsoportunk hagyományaihoz híven munkám során foglalkoztam a HL-es betegek késői szövődményeivel, főként az irradiáció késői károsító hatásával. A második daganatos betegségek mellett a cardiovascularis szövődmények befolyásolják leginkább a betegek hosszú távú életkilátásait. A sugárkezelés és a kemoterápia egyaránt károsíthatja a pericardiumot, a myocardiumot és a koszorús ereket is. Gondozott betegeink között felmértem a mellkasi panaszok előfordulási arányát, és hagyományos (EKG, ergometria, echocardiográfia) valamint dual izotópos szcintigráfiás (DISA) módszerekkel vizsgáltuk a coronaria betegség előfordulását. Összefüggéseket kerestem a betegek panaszai, az észlelt strukturális eltérések és az alkalmazott kezelési módszerek között.

4. A köpeny mezős és a felső nyaki nyirokcsomó régiók érintett mezős sugárkezelése károsíthatja a nyálmirigyeket, melyek fokozott caries képződéshez vezethetnek. Ez a betegek életminőségét ronthatja, a csökkent immunitás mellett fokozott fertőzési kockázatot jelenthet. A kevés nemzetközi adat mellett hazai viszonylatban a HL-es betegek fogászati szűréséről nincs tudomásunk. Mindezek alapján határoztam el, hogy felmérem gondozott HL-es betegeink között a fogászati és parodontológiai státust és vizsgálom a cariogen szájlórát. Összefüggést kerestem az alkalmazott kezelés és a betegek fogászati, parodontológiai státusa és a cariogen ágensek felszaporodása között.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Történeti háttér, klasszifikációs rendszerek

A nyirokcsomók megnagyobbodásával és a lép gócos infiltrációjával járó kórképet elsőként Sir Thomas Hodgkin írta le 1832-ben hét eset kapcsán [1]. Hasonló anatómiai megfigyeléseket tett Wilks is, aki 1865-ben javasolta, hogy a betegséget első leírójáról nevezzék Hodgkin kórnak (HK) [2]. A két szerző megfigyelései azonban csupán makroszkópos jellegzetességeken alapultak. 1872-ben Langhans [3] és 1878-ban Greenfield [4], majd később Sternberg [5] és Reed [6] is leírta a Hodgkin kór jellegzetes szövettani képét, melyben kiemelték a multinuclearis óriássejtek jelenlétét. A makroszkópos kép és a szövettani sajátosságok alapján már jól el lehetett különíteni a HK-t az egyéb nyirokcsomó megnagyobbodással járó kórképektől. A későbbi esetközlések alapján elsőként Jackson és Parker különböztette meg a HK különböző típusait 1947-ben [7], elkülönítve a Hodgkin granulómát, a Hodgkin sarcomát és a Hodgkin paragranulómát. Ez a beosztás volt érvényben 1966-ig, amikor a Rey szimpóziumon Lukes és Butler javaslata alapján négy különböző

típusra osztották a HK-t, nevezetesen a lymphocytá domináns (LP), a kevert sejtes (mixed cellularity MC), a nodularis sclerosis (NS) és a lymphocytá depléciós (LD) formára [8]. A különböző immunfenotípus, morfológia és klinikai viselkedés alapján 1994-ben a REAL klasszifikáció során a HK-t két fő csoportra osztották, a klasszikus és a lymphocytá domináns HK-ra [9]. A klasszikus csoporton belül további osztályozást vezettek be az előzőeknek megfelelően, MC, NS és LD altípusokat különböztettek meg, és új kategóriaként a lymphocytá gazdag (lymphocyte rich /LR/) formát vezették be. 1994-ben Küppers és mtsai egy-sejt mikrodisszekció alkalmazásával, az immunglobulin (Ig) variábilis régió génjének átrendeződését vizsgálva, először a lymphocytá domináns HK esetében bizonyította a klonális B-sejtes eredetet, ezek a sejtek folyamatos (ongoing) szomatikus mutációt mutató, antigén szelektált centrum germinatívum eredetű B-sejtek. Később a klasszikus HRS sejtekről is bebizonyosodott, hogy szomatikusan mutált Ig variábilis régió génszekvenciával bírnak, bár ongoing szomatikus mutációt nem mutatnak, így ezek feltételezett sejtes eredete a pre-apoptotikus centrum germinatívum B-sejtek [10, 11, 12]. Mindezek alapján a 2000 óta érvényben lévő WHO klasszifikáció a betegséget a lymphomák közé sorolta, klinikopatológiai sajátossága alapján pedig két szövettani típusát különbözteti meg, nevezetesen a nodularis lymphocytá domináns (NLPHL) és klasszikus Hodgkin lymphomát (cHL), mely utóbbin belül a nodular sclerosis, kevert sejtes, lymphocytá gazdag és lymphocytá depléciós altípusokat különíti el [13, 14]. Ugyanakkor tudott az is, hogy vannak olyan esetek, melyek nehezen besorolhatók, differenciál diagnosztikai nehézséget jelenthetnek. A korábban szürke zóna lymphomaként megnevezett csoportokból a WHO 2008-as 4. kiadásában csak a „B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma” szerepel [14]. Ez elsősorban a klasszikus Hodgkin lymphoma (cHL) és a primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma (PMBL) közötti átmenetet takarja, amit korábban mediastinalis szürke-zóna

lymphomaként is szoktak emlegetni. A régebben non-mediastinalis szürke-zóna lymphomának nevezett forma a nodularis lymphocytá domináns Hodgkin lymphoma (NLPHL) és a T-sejt histiocytá gazdag nagy B-sejtes lymphoma (T/HrBCL) közötti átmenetet jelölheti leginkább [15]. Az újabb vizsgálatok pedig arra utalnak, hogy a klasszikus HL sem egységes csoport, ezen belül a MC és LD altípusok egy biológiai kontínuum részei lehetnek, az NS altípus azonban eltérő epidemiológiával, klinikai megjelenéssel és szövettani jellemzőkkel bír, melyek felvethetik a kapcsolatát a primer mediastinalis B-sejtes lymphomával [16].

2.2 Epidemiológia

A HL az összes lymphoma 12-18%-a, a betegség nemzetközi incidenciája nőknél 0.9-3/100000, férfiaknál 1.5-4.5/100000, kivéve Ázsiát, ahol ritka [17, 18]. Hazai incidenciája átlagos, nőknél 1.0-1.3/100000, férfiaknál 1.7-2.6/100000. Évente 160-200 új felnőtt esettel kell számolnunk, valamivel gyakoribb a férfiak között [19, 20, 21]. Az összes HL között 3-6%-ban fordul elő az NLPHL [22]. A HL epidemiológiájának vizsgálatában kiemelkedő MacMahon munkássága, aki leírta, hogy a betegség két életkori csúccsal jelentkezik, a 20-35 évesek és az 50-60 évesek körében gyakoribb, kivételt képez ez alól az NLPHL, melyre a 20-40 évesek között kiemelkedő egycsúcsú korgörbe jellemző [23, 24]. A betegek és a betegség jellemzőiben geográfiai eltérések is megfigyelhetők, a fejlődő országokra jellemző a gyermekkori csúcs, az MC/LD szövettani altípus és, hogy a betegség előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. A fejlett országokban inkább a korai felnőttkorban jelentkezik a HL, főként NS szövettani altípussal és korai stádiumban [25]. Hazánk a legutóbbi felmérés alapján köztes jellemzőket mutat, de inkább a fejlődő országokhoz hasonlít a HL szocio-ökonomiai jellemzőit tekintve [21].

2.3 Etiológia, patogenezis, patomechanizmus

Bár a HL-el kapcsolatos ismereteink jelentős mértékben gyarapodtak, a betegség etiológiája, patogenezise máig sem tisztázott. Kialakulásában úgy gondoljuk, hogy egyaránt szerepe van a genetikai fogékonyságnak, immunológiai okoknak és exogén tényezőknek.

A *genetikai fogékonyságra* utalnak a homozigóta ikerpároknál végzett megfigyelések, melyek szerint ha az ikerpár egyik tagjánál kialakul a HL, úgy a másiknak a betegségre való kockázata százszorosára nő [26], és erre utal a HL esetenkénti családi halmozódása is [27].

Bár típusos kromoszóma eltéréseket nem tudtak igazolni, de cHL-ben a HRS sejtek gyakorlatilag minden esetben kromoszómális eltéréssel bírnak [28], melyek általában numerikusak és a HRS sejt kromoszómális instabilitásához vezetnek. Gyakori a 4q26 régióban a heterozigótaság elvesztése és visszatérő zavar figyelhető meg a 6q25 régióban is, itt feltehetően egy tumor szuppresszor gén érintett, melynek specifikus szerepe lehet a HL kialakulásában [29]. Komparatív génhibridizációs technikával visszatérő eltéréseket igazoltak a 2p, 9p és 12q károkon, FISH technikával a 9p23-24 lókuszon a JAK42 gén amplifikációja, a 12q14 régióban az MDM2 gén amplifikációja igazolódott, melyeknek fontos szerepe van az apoptózis gátlásban [30, 31]. A 2p13-16 lókuszon visszatérő genomikus instabilitása is igazolódott, melyek az NFκB, STAT konstitutív aktivitását eredményezik, ezeknek szintén kulcsszerepük van az apoptózis rezisztencia kialakulásában [32, 33]. A HRS sejt kultúrákban a daganatos sejtek génexpressziós profiljának vizsgálata azt igazolta, hogy ezek a sejtek leginkább az aktivált B-sejtekhez hasonlítanak. 27 up-regulált és 45 down-regulált gént azonosítottak, melyek között számos pro- (CD95) és antiapoptotikus (NFκB, TRAF1, cIAP2, cFLIP) molekula érintett. Ezek a vizsgálatok sajnos nem adtak választ a HL patogenezisére, azonban igazolódott, hogy a legmarkánsabb eltérések a transzkripció faktoroknál figyelhetők meg, melyek esetleg új terápiás célpontokat jelenthetnek [34].

Az *immunrendszer szerepére* utalnak azok a tények, hogy a betegség gyakoribb a veleszületett vagy szerzett immunhiányos állapotokban és allogén csontvelő transzplantáción átesettek körében is [35, 36, 37]. Az immunreguláció zavarára utal továbbá az is, hogy a HL-es betegeknél celluláris immundeficiencia figyelhető meg és az autoimmun lymphoproliferatív szindrómában a betegség kialakulásának rizikója ötvenszeres [38].

Mindemellett a HL kialakulásában *exogén tényezőknek* is szerepe van, ezek között ki kell emelni az Epstein-Barr vírus (EBV) etiológiai szerepét, melyet több tényező is alátámaszt. Az EBV infekción átesettek körében a HL kialakulásának kockázata háromszorosára nő, a HL-es betegeknél az EBV ellenes antitest titer már a betegség kialakulása előtt is igazoltan emelkedett, valamint a HRS sejtekben a cHL esetek 20-80%-ban kimutatható a klonális EBV genom és annak terméke a látens membrán protein (LMP), ezek klonalitása egyértelműen arra utal, hogy a betegség egy fertőzött sejtől indul ki [28]. Az EBV negatív eseteket az ún. „hit and run” mechanizmussal magyarázzák, mely hipotézis alapja az, hogy minden esetben EBV fertőzés a HL etiológiai faktora, de az EBV negatív esetekben az LMP-t expresszáló daganatos sejteket az immunrendszer már eliminálta, vagy az EBV genom jelenlétének ellenére nem történik meg a virális gén expressziója [39], azonban ez a teória még nem nyert bizonyítást. Az NLPHL esetében etiológiai ismeretünk még alig van.

Bár a HL patogenezise nem ismert, a patomechanizmussal kapcsolatos ismereteink az utóbbi egy-két évtizedben robbanásszerűen gyarapodtak. Tudjuk, hogy a daganatos sejtek túlélésében kulcsfontosságú szerepe van a reaktív környezeti sejteknek is, hisz ezek kétirányú kapcsolatban vannak egymással, ami segíti a neoplastikus sejt túlélését [40].

A HRS sejtek felszínükön számos sejt jellegzetes felszíni markerét jelenítik meg (dendriticus sejtek: Fascin, TARS; monocyta/granulocyta: CD15; B-sejt: Pax-5, CD20; plazmasejt: MUM-1, CD138; aktivált lymphocyta: CD30, T-sejt: CD3, granzymeB, perforin), mely a sejt számára molekuláris mimikrit jelent, segíti az antiapoptotikus fenotípus kialakulását [12, 41].

A génexpressziós profil vizsgálatok igazolták a B-sejt fenotípus génjeinek általános down-regulációját, ami számos sejtfelszíni molekulát (CD22, CD52), szignál útvonalat (Syk, Blk) és transzkripció faktort (Spi-B, A-myb, Oct-2, Bob1, Pu.1) érint. Utóbbiak (Oct-2, Bob1, Pu.1) eredményezik az Ig expresszió csökkenését, hiányát a cHL esetében, míg jelenlétükkel magyarázható az Ig expresszió az NLPHL esetében [28, 40, 42]. A B-sejt specifikus génexpresszió elvesztése a B-sejt fenotípust meghatározó transzkripció faktorok (E2A, EBF, Pax5) kóros jelenlétével magyarázható, mely során inkább funkcionális hiba alakul ki, ami kóros differenciálódást eredményez, ebben fontos szerepe lehet más események mellett a Jagged1 stimulált Notch1 overexpressziónak [43, 44, 45]. A B-sejtérés folyamán különböző időpontban bekövetkező gátlás a sejt újra differenciálódásához vezethet, ún. B-sejt plaszticitás figyelhető meg [46]. A B-sejt fenotípus elvesztése szintén részét képezi a molekuláris mimikrinek. Számos mechanizmus vezet az NF κ B konstitutív aktivitásához, mely az apoptózis rezisztencia kulcsmolekulája. Ezek közül kiemelhető az NF κ B inhibitor I κ B α szomatikus mutációja, vagy a c-Rel gén genomikus amplifikációja [33, 40, 47]. Az NF κ B target génjei a cFLIP és a XIAP, melyek a CD95 és a TRAIL mediálta apoptózis gátlásáért tehetők felelőssé [48, 49, 50]. Az EBV fertőzött HRS sejtekben kimutatható LMP1 szintén aktiválja az NF κ B-t. A fertőzött sejtekben ezen kívül egy másik virális molekula is expresszálódik az LMP2a, ami a B-sejt receptort utánozza, így fontos szerepe lehet a „crippled” (béna) mutációt szenvedett HRS sejteknek a szelekció során az apoptózis kivédésében, a túlélésében [51, 52].

A HL-es szövet sejtjeinek a HRS sejtek csekély hányadát jelentik. Ezeket a daganatos sejteket változatos összetételben övezik a lymphocyták, macrophagok, eosinophilek, plazmasejtek, stroma sejtek és fibroblastok [40]. A környezeti sejtek nagy többsége általában Th2 típusú CD4+ lymphocytá, melyek regulatórikus sejtek és védik a HRS sejteket a hatékony immunválasztól. Ennek kialakításában szerepe van a HRS sejtek cytokin termelésének,

köztük az interleukin (IL)-4-nek és IL-13-nak, ami kedvez a sejt-mediált apoptózis kivédésének [40]. Emellett úgy tűnik, hogy az IL-13 a HRS sejtek autocrin növekedési faktora is [53]. A HRS sejtek túlélését a CD30, CD30 receptor (CD30L), valamint a CD40-CD40L expressziója is segíthetik [54, 55]. A sejtes háttér és a daganatos mikrokörnyezet tehát fontos szereppel bír a daganat kialakulásában, túlélésében, így újabb terápiás célpontok is lehetnek.

2.4 Klinikai jellemzők, diagnosztika, stádium, prognózis

A HL klinikai megjelenésére jellemző, hogy a betegek általában panaszmentesek, fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodással jelentkeznek orvosuknál, vagy véletlenül, szűrővizsgálatok során kerülnek kiemelésre. Kisebb részüknél, fogyás, éjszakai izzadás, vagy Pel-Ebstein típusú lázmenet lehet jelen, ezek az ún. B-tünetek. Előfordulhat még bőrviszketés, és jellegzetes lehet, de igen ritka az ún. „whisky-tünet”, mely az érintett nyirokcsomók alkohol fogyasztás utáni fájdalmára utal [56]. Ritkán autoimmun jelenségek (pl.: vasculitis) lehetnek a betegség bevezető tünetei, ami a HL kezelésére megszűnik, kiújulása pedig az alapbetegség relapszusára utalhat [57, 58]. A betegség általában a rekesz feletti nyirokcsomó régiókat érinti, de ritkábban csak infradiafragmatikus megjelenés is előfordul. Az esetek 60-80%-ban nyaki vagy supraclavicularis és több mint felében mediastinalis nyirokcsomó megnagyobbodás észlelhető, amely gyakran jelentős, azaz „bulky” méreteket ölt [59]. Általában szabályos terjedést mutat, egyik nyirokcsomó régióról a szomszédosra terjed, de hematogen szóródás is előfordul, ez magyarázza a csontok, lép, máj érintettségét [60]. Mellkasi érintettség során per continuitatem ráterjedhet a pleurára, a pericardiumra, a tüdő állományra vagy akár a mellkasfalra is [58, 59]. A primer extranodalis kiindulás ritka, leukaemias vérképpel gyakorlatilag nem találkozunk és a központi idegrendszer vagy a gastrointestinalis traktus érintettsége is raritás. A HL szövettani diagnózisa az érintett nyirokcsomó biopsziáján és immunhisztokémiai (IH) vizsgálatán alapszik. A HL-re jellemző, hogy a HRS sejtek IH vizsgálattal CD30, CD15 és az esetek kb. felében LMP1 pozitívak, míg

CD45, epithelialis membrán antigén (EMA) és általában CD20 negatívak (15-20%-ban CD20 pozitívak), környezetükben többségében T-lymphocyták, histiocyták, eosinophil, neutrophil sejtek és plazmasejtek helyezkednek el. Ezzel szemben az NLPHL-ben a daganatos sejtek a HRS sejtek morfológiai variánsa, az ún. L&H, vagy „popcorn” sejtek, melyek CD20, CD45 és EMA pozitívak, CD30, CD15 és LMP1 negatívak. A környezetükben többségében B-lymphocyták és histiocyták találhatók [61].

A betegség kivizsgálásához, a klinikai stádium megállapításához - a fizikális vizsgálaton túl - rutinszerűen alkalmazzuk a mellkas röntgen (Rtg), hasi és lágyrész ultrahang (UH), valamint a nyaki, mellkasi, hasi és kismedencei computer tomográfiás (CT) vizsgálatokat [62]. A gallium-scan vizsgálat napjainkban már visszaszorult (szinte nem is végezzük) az egyre nagyobb tért hódító 18-fluorodezoxi-glükóz pozitron emissziós tomográfiának (18-FDG-PET) köszönhetően, melyet a primer stádium meghatározáshoz, a reziduális tumor életképességének megítéléséhez néhány éve már szélesebb körben alkalmaznak, és újabban klinikai vizsgálatok részeként a terápia hatékonyságának megítélésére kezelés közbeni, ún. interim PET vizsgálatok is történnek [63, 64, 65]. A pontos stádium meghatározáshoz szükséges az egyoldali crista iliaca biopszia és laboratóriumi vizsgálatok elvégzése (Westergreen (We), kvalitatív vérkép, kémia, összfehérje, albumin, β 2-microglobulin, HIV teszt) is [62].

A betegek stádiumbeosztása az 1971-es Ann Arbori elvek 1989-es Cotswolds-i módosítása alapján történik [66, 67]. Az a megfigyelés, hogy az azonos klinikai stádiumú betegek prognózisa eltérő lehet prognosztikai rendszerek keresését, kidolgozását eredményezte, melyek közül hazánkban a korai stádiumokban az EORTC prognosztikai rendszerét, míg az előrehaladott stádiumokban 1998 óta a Hasenclever és Diehl által bemutatott international prognostic score-t (IPS) alkalmazzuk [68, 69]. Az EORTC rendszerben kedvezőtlen prognózisra utal, ha az alábbiak közül legalább egy jelen van: 50 évnél idősebb kor, az érintett

nyirokcsomó régiók száma > 3, bulky tumor jelenléte, ha a We > 50 mm/óra A és > 30 mm/óra B stádiumban. Az IPS rendszerben az alábbi tényezők egy-egy pontot érnek és a 0 pont a legkedvezőbb prognózis: 45 évnél idősebb kor, férfi nem, IV. stádium, albumin <40 g/l, hemoglobin <105 g/l, fehérvérsejt > 15 G/l, lymphocita <0.6 G/l vagy <8%. Úgy tűnik azonban, hogy a klasszikus prognosztikai rendszerek helyét a későbbiekben átveheti az interim PET/CT, mivel Gallamini és mtsai vizsgálata azt mutatja, hogy a két ABVD kezelés után végzett interim PET/CT vizsgálat prognosztikai ereje meghaladja az IPS-ét [64].

2.5 Kezelés

A HL korszerű kezelésében a szövettani típustól, a beteg stádiumától és prognózisától függően alkalmazunk önállóan radio- vagy kemoterápiát (RT, KT), illetve a kettő tervezett kombinációját (CMT) [63]. Az első átütő sikereket az 1960-as években érték el a sugárkezelés módszerének átdolgozásával. Az 1970-es években megavoltos sugárforrások alkalmazásával nagymezős (EF-RT: extended field/ kiterjesztett mezős) irradiációs kezeléseket alkalmaztak, ami jelentősen megnövelte a betegek túlélését az I-III/A stádiumokban, ugyanakkor súlyos késői kezelési szövődmények alakultak ki [70, 71, 72, 73]. Az 1990-es évektől így általános gyakorlat lett, hogy csak az érintett nyirokcsomó mezők sugárkezelése történik (IF-RT: involved field- érintett mezős radioterápia), és a technikai lehetőségek javulásával ma már - ugyan még csak klinikai vizsgálatok keretei között- csak az érintett nyirokcsomók (IN-RT: involved nodal) besugárzására is vannak törekvések [63, 74, 75]. Önálló IF-RT-vel csupán az I/A stádiumú NPLHL betegeket kezeljük a jelenlegi ajánlások szerint [63].

Az 1970-es évekig a sugárkezelést szükség esetén monokemoterápiával egészítették ki, majd 1970-ben DeVita és mtsai bemutatták az első polikemoterápiás (MOPP: mustárnitrogén, vincristin, procarbazin, prednisolon) protokollt, mellyel az előrehaladott stádiumokban több mint 50%-os gyógyulási eredményük volt [76]. A MOPP-típusú, alternatív gyógyszer kombinációkat tartalmazó kezelésekkel az előrehaladott stádiumú HL-es betegek 50-80%-a

került komplett remisszióba [77, 78, 79]. A kezelésnek számos mellékhatása volt, melyek közül a fertilitás csökkenése és a második hematológiai daganatok rizikójának növekedése volt a legfontosabb [80, 81]. Másodvonalbeli kezelési lehetőségként ismertette Bonadonna a MOPP-al nem keresztrezisztens citosztatikumokat tartalmazó ABVD (adriablastin, bleomycin, vinblastin és dacarbazin) protokollt 1975-ben, mellyel sikeresen kezelték a MOPP-ra nem reagáló, vagy relabáló betegeket [82]. Az ABVD hatékonysága és kedvező mellékhatás profilja miatt hamar első vonalbeli kezelés lett, kezdetben a MOPP-al alternálva, ciklikusan vagy hibrid kezelés formájában, majd a 1990-es évektől önállóan is [83, 84, 85]. A mai terápiás ajánlások egyértelműen az ABVD kezelést jelölik meg a HL első vonalbeli kemoterápiájaként [63, 86]. A sikerek ellenére a betegek 10-30%-a nehezen kezelhető, primeren terápia rezisztens vagy gyorsan, többször relabál. Ezen esetek hatékony kezelésére újabb, agresszív sémákat dolgoztak ki, új gyógyszer kombinációkat alkalmazva, illetve dózis-, vagy időintenzifikált kezelési módot használva. Ilyen sémák a Stanford V (adriablastin, vinblastin, mustárnitrogén, vincristin, bleomycin, etoposid, prednisolon), vagy a standard, vagy dózis/idő intenzifikált BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriablastin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon) [86, 87]. A kezelési szövődményeket felismerve ugyanakkor klinikai vizsgálatok keretein belül olyan terápiák alkalmazása is történt a korai stádiumú kedvező prognózisú esetekben, melyben egy-egy citosztatikumot elhagytak (bleomycin, dacarbazin vagy mindkettő: GHSG HD13) 30 Gy IF-RT alkalmazása mellett [88]. Az Európai Hematológiai Társaság 2009 júniusában, Berlinben megrendezett 14. kongresszusán Andreas Engert (GSHG) előadásában (Recent advances in the treatment of early stages of Hodgkin lymphoma) még nem publikált adatokat mutatott be a HD13 vizsgálatról, mely arra utal, hogy a dacarbazin elhagyása rontja a progresszió mentes túlélést, a bleomycin elhagyásának következményeit még értékelik. Szintén folyik a HD10 vizsgálat [88] kiértékelése, melynek ugyanebben az előadásban bemutatott előzetes értékelése azt

bizonyítja, hogy korai stádiumú, kedvező prognózisú betegek esetén 2 ciklus ABVD kezelés után alkalmazott 20 Gy kumulatív dózisu sugárkezelés elegendő a korábbi standard 30 Gy helyett. Újabb vizsgálatok pedig annak elemzését célozzák meg, hogy korai kedvező stádiumban (HD16) a 2 ciklus ABVD után, illetve korai kedvezőtlen stádiumban (HD18) 2 ciklus eszkalált BEACOPP+ 2 ciklus ABVD után az interim PET negativitása esetén az IF-RT elhagyható-e?

Összefoglalóan a jelenleg érvényes nemzetközi és hazai ajánlások alapján elmondhatjuk, hogy a korai stádiumokban (kivéve az I/A NLP HL) 2-4(6) ciklus ABVD kezelés és 20-35 Gy összdózisu IF-RT, míg előrehaladott stádiumokban 6-8 ciklus ABVD kezelés, szükség esetén (parciális remisszió PR) kiegészítve 30-35 Gy IF-RT-vel a HL standard első vonalbeli kezelése [63, 75, 86, 87, 89, 90, 91]. Progresszív betegség, vagy relapszus esetén mentő, salvage kezelésre is mód van (DHAP, BEACOPP), azonban amennyiben a beteg megfelel a kritériumoknak, és mód van rá, úgy ilyen esetekben nagydózisu kemoterápiát kell alkalmazni autológ őssejt szupportáció (transzplantáció) mellett [63, 86, 87, 92]. Az ezt követő relapszusnál, válogatott esetekben, csökkentett intenzitású kondicionálással allogén őssejt átültetés is szóba jöhet [92, 93].

Újabb kezelési lehetőséget remélünk a jelenleg még vizsgálati stádiumban lévő biológiai terápiáktól, mint például a malignus sejtekhez specifikusan kötődő antitesteken alapuló passzív immunterápiától, vagy a sejtes immunválaszt a citokineken, a tumorvakcinákon, vagy a géntranszferen keresztül moduláló aktív immunterápiától. Ezek kombinálása a klasszikus kemoterápiákkal jelentheti a jövő terápiás útját [86]. Kiemelhető ezek közül a rituximab, mely nem csak a CD20 pozitív NLP HL esetekben, hanem a CD20 „negatív” cHL esetekben (15-20%-ban itt is van CD20 pozitivitás) is kedvezőnek tűnik, ami részben a környezeti B sejtekre, részben pedig a CD20+ Hodgkin őssejtekre gyakorolt hatásából adódhat [94, 95, 96, 97, 98, 99]. A cHL csaknem minden esetében a HRS sejteken megjelenő CD30 elleni

monoklonális antitest kezeléssel régóta folynak vizsgálatok, de biztató eredmények csak újabban, az antitest-gyógyszer (monometilauristatin E) konjugátum (SGN-35) alkalmazásával vannak I. fázisú vizsgálatban [99]. A HL patogenezisében központi szerepet játszó NFκB aktiváció alapján nagy eredményeket vártak a proteosoma inhibitor bortezomib kezeléstől is, azonban a klinikai adatok eddig nem igazolták a szer hatékonyságát HL-ben [100].

2.6 Kezelési szövődmények

Az újabb kezelési lehetőségek kutatása a betegség mind hatékonyabb gyógyításán túl a kezelési szövődmények csökkentését is szolgálják. Tudjuk, hogy a betegség diagnózisa után 15 évvel a HL-ből eredő halálozást meghaladja a kezelési szövődményekből eredő mortalitás, melyek között az élettartamot elsősorban a második daganatok és a cardiovascularis szövődmények szabják meg. A szekunder malignitások közül ki kell emelni az alkiláló szerek okozta hematológiai malignitásokat és az irradiáció következtében kialakuló solid tumorokat (emlő, tüdő). A HL betegek cardialis szövődményei sokfélék, ezek egy része jelentkezhet akutan a kezelés során, vagy röviddel utána (pericarditis, pancarditis), mások évek (évtizedek) múlva manifesztálódnak (valvulopathia, ischaemias/toxicus cardiomyopathia, myocardialis infarctus, vezetési zavarok). A szövődmények kialakulásában leginkább a mellkasi sugárkezelésnek és az anthracyclin tartalmú KT-nek van oki szerepe. A mediastinalis RT következtében kialakuló szívbetegségek pontos prevalenciája nem ismert, a nemzetközi irodalom 6-30% közé teszi, míg a koszorúsér betegség (CAD) előfordulása 5.5-12% között van [80, 81, 101, 102, 103]. Mindezek mellett számos, általában kevésbé súlyos, de a betegek életminőségét kedvezőtlenül befolyásoló szövődményt ismerünk, ilyen a hypothyreosis, a bőratrophia, a rosszabb fogászati státusz vagy a krónikus kimerülés (fatigue) [104, 105].

3. Betegek és módszerek

3.1 Általános megfontolások

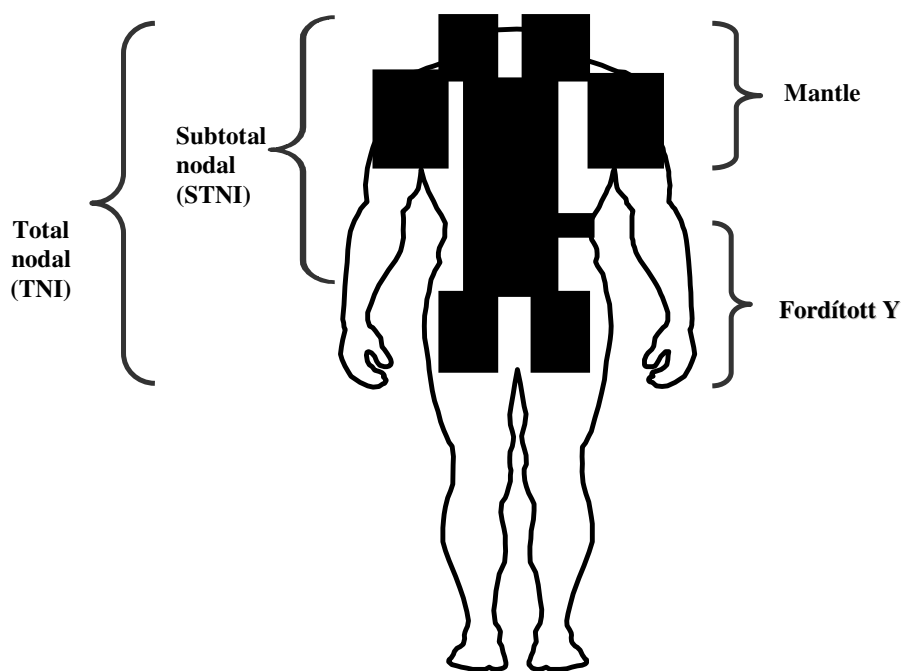
Munkánk során elsősorban a DEOEC III. sz. Belgyógyászati klinikáján és részben az Országos Onkológiai Intézetben kezelt és gondozott HL-es betegek körében végeztünk vizsgálatokat. A betegek adatainak elemzéséhez az ambuláns és kórlapokat, beteg kártyákat, valamint a MedSolution egészségügyi informatikai programrendszert használtuk fel.

A szövettani diagnózist és az altípusokat a Rye [8], majd a REAL/WHO klasszifikáció szerint [9, 13, 14] határozták meg. A paraffinba ágyazott biopsziás mintákból 5µm-es szeletek készültek, melyeket hematoxylinnal és eosinnal (HE) festettek meg. Ugyanezen blokkokból 4µm-es szeletek is készültek, melyeket DAKO EnVision™+ Systemmel festettek meg, a jelöléshez az alábbi antigénekre specifikus antitestek használatával: CD3, CD5, MUM1, CD20, bcl-6, CD35, CD30, CD15, EMA (DAKO).

A betegség stádiumát az Ann-Arbor-i elvek Cotswolds-i módosítása alapján [66, 67] határoztuk meg. Bulky méretűnek tekintettük a nyirokcsomó konglomerátumot, ha a mediastinumban a legnagyobb átmérője meghaladta a 10 cm-t, vagy a mellkasi haránt átmérő 1/3-át, egyéb régiókban pedig a 7 cm-t. A betegek prognózisát a korai stádiumokban az EORTC ajánlása [68], az előrehaladott betegségben pedig a Hasenclever és Diehl szerinti nemzetközi prognosztikai score (IPS) [69] alapján adtuk meg, utóbbi esetekben az 1998 előtt diagnosztizált betegek adatait retrospektíven értékeltük. Az előrehaladott stádiumokban kedvezőnek tekintettük a betegek prognózisát, ha IPS értékük 0-3, és kedvezőtlennek, ha az legalább 4 volt. A betegek kivizsgálásakor az anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat mellett kétirányú mellkas rgt, nyaki, hasi, kismencedei, valamint szükség szerint lágyrész UH, néhány kivételtől eltekintve teljes test CT, egyoldali crista iliaca posterior biopszia, és néhány betegnél korábban még hasi lymphangiográfia (LAG), gallium scan, az utóbbi időkben

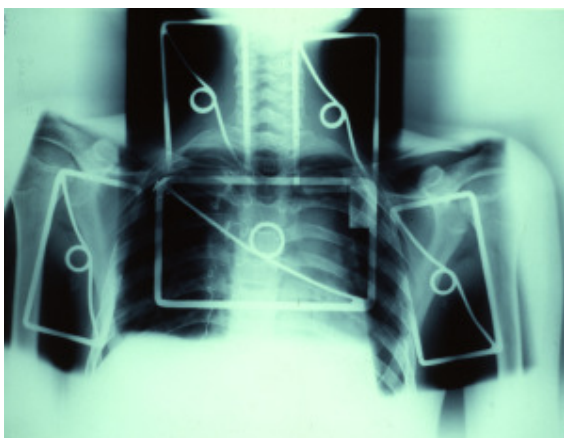
PET/CT is történt. Az elsődleges kezelés során alkalmazott KT az 1990-es évek elejéig COPP (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon), majd 1998-ig döntően COPP/ABV, míg a későbbi időszakban (1998-tól) ABVD protokoll volt. Másodlagos kezelésként főként DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatin) -döntően nagy dózisú kezelés és autológ haemopoeticus őssejt átültetés (HDT+aHSCT) előtt-, illetve alap BEACOPP-14, ritkábban ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid), régebben CEP (CCNU, etoposid, prednimustin) polikemoterápiát használtunk. Az 1990-es évek második feléig az aktuális hazai ajánlásoknak és lehetőségeknek megfelelően a sugárkezelés kiterjesztett mezős volt, sugárforrásként pedig a magyar fejlesztésű Gravicert telecobalt készüléket használták. Ez a módszer nagy mezők lefedésére nem volt alkalmas, így a Stricstrook és Musshoff által leírt additív technikát alkalmazták a rekesz alatti és feletti nyirokcsomó régiók szimultán kezelésére, a kumulatív dózis 40-44 Gy volt. A mantle field és a fordított Y mezők számos részből álltak (1-2. ábra).

1. ábra A Hodgkin lymphomás betegek kiterjesztett mezős irradiációja során érintett nyirokcsomó régiók.



A fokális dózist a test középpontjára kalkulálták és a kezelési idő hosszúsága, valamint a kapacitás hiánya miatt naponta csak egy irányból történt besugárzás. Kezdetben a mezők illesztése manuálisan történt, 1980-tól számítógép által vezérelve az izodózis eloszlás mérések alapján. 2000-től az RT érintett mezős, a kezelést SL18 multiliv kollimátoros lineáris gyorsítóval végzik. A kezdeti átlagosan 40-44 Gy kumulatív dózis helyett az utóbbi évtizedben már csak 30-36 Gy összdózist alkalmaztunk az ajánlásoknak megfelelően [63].

2. ábra A mantle-field irradiáció során egyetemünkön korábban használt additív technika.



A korai és az előrehaladott stádiumokban a mindenkori aktuális hazai szakmai irányelvek szerint alkalmaztunk kemo- vagy radioterápiát, illetve a kettő tervezett kombinációját (CMT) [63, 76, 78, 82, 83, 84, 86, 87, 106]. Az elsődleges kezelésre nem megfelelően reagáló betegeknél, illetve azoknál, akiknél egy éven belül, vagy ismételten relabált a betegség, lehetőség szerint HDT+aHSCT történt. A kezelés után 1 hónappal restaging vizsgálatokat végeztünk. A reziduális tumor viabilitásának megítélésére lehetőség szerint FDG-PET vizsgálat is történt. A terápiás választ ekkor még a WHO ajánlásnak megfelelően határoztuk meg, mely lehet teljes remisszió (KR), részleges remisszió (PR), vagy nem reagáló/progresszió (NR). A Cotswolds-i ajánlásoknak megfelelően [67] a kezelés utáni

reziduális eltérés esetén a bizonytalan komplett remisszió (KRu) fogalmát használtuk, ezekben az esetekben vagy FDG-PET vizsgálat, vagy rebiopszia történt.

3.2 Hodgkin lymphomás betegeink kezelése során szerzett tapasztalataink

Az 1995 és 2004 között a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 10 év alatt elsődlegesen kezelt 163 HL-es beteg adatait vizsgáltuk, melyet 2006 januárjában zártunk le, az átlagos követési idő 69 (12-132) hónap volt.

A túlélést Kaplan-Meier szerint számítottuk ki, a statisztikai elemzést SPSS program használatával, log-rank teszttel végeztük, a $p < 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

3.3 A nodularis lymphocytá predománás Hodgkin lymphoma klinikopatológiai jellemzői

A REAL/WHO osztályozás bevezetése után 1995 és 2004 között az Országos Onkológiai Intézetben és a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 10 év alatt diagnosztizált és elsődlegesen kezelt 536 HL-es beteg adatait értékeltük, melyet 2007 januárjában zártunk le, az átlagos követési idő 83 (3-144) hónap volt.

A túlélést Kaplan-Meier szerint számítottuk ki, a statisztikai elemzést SPSS program használatával, log-rank teszttel végeztük, a $p < 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

3.4 Késői myocardiális károsodás vizsgálata

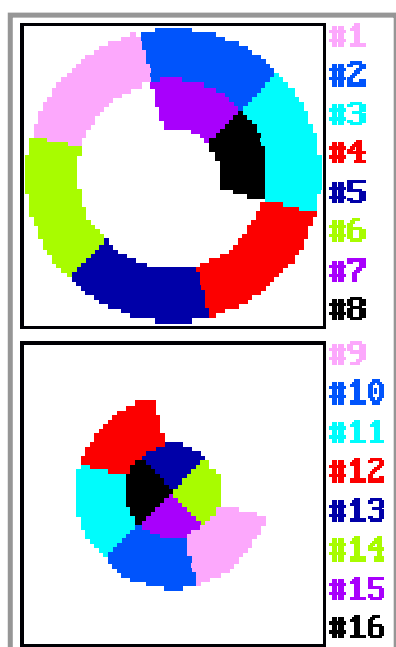
76 a DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinikáján 1970-2000 között kezelt és a tanulmány idején is gondozott HL beteget vizsgáltunk, felmérésünket 2006-ban klinikánkon és a Nukleáris Medicina Tanszéken végeztük. A vizsgálatba legalább öt éve komplett remisszióban lévő betegeket választottunk be, függetlenül attól, hogy mellkasi panaszuk volt-e, ugyanakkor a 30-nál nagyobb BMI (body mass index) és a nem beállított diabetes mellitus kizárási kritérium volt.

A betegek anamnézisében rögzítettük dohányzási szokásaikat, kísérő betegségeiket, különös tekintettel a cardiovascularis rizikótényezőnek számító hypertoniát és diabetes mellitust, nőknél a korai menopausát is. Vérvizsgálat során mértük vércukor-, vérzsír- és húgysav szintjüket, valamint vizsgáltuk pajzsmirigy funkciójukat is. Cardiológiai kivizsgálás részeként 12 elvezetési nyugalmi és Bruce protokoll szerint végzett terhelési EKG (kerékpár ergometria), valamint echocardiográfiás vizsgálat történt, melyet Hewlett Packard, Sonos 5500 típusú szívultrahang készülékkel, S4 transzducerrel végeztünk. A beteget standard bal oldalfekvő helyzetben vizsgáltuk, a nemzetközileg elfogadott parasternalis hossz- és harántmetszeteket, illetve a csúcsi négyüregi metszetet használva. Mértük a szívüregek méretét, vizsgáltuk a szegmentális falmozgászavarokat (16 szegmens tekintetében), meghatároztuk a bal kamrai ejekciós frakciót (EF), és vizsgáltuk a bal kamra diastolikus funkcióját pulzális Doppler technikával. Invaszív kivizsgálás (coronarográfia) a kardiológusok döntése alapján történt.

Betegelőkészítés: A beteget megkértük, hogy a vizsgálat előtti napon tartózkodjon a zsíros ételek fogyasztásától, míg a vizsgálat napján egy könnyű reggeli megengedett volt. Minden beteg per os 80 mg glukózt és 250 mg acipimoxot (Olbetam, Pharmacia, Hungary) kapott 1.5-2 órával a F-18 FDG intravénás beadása előtt, hogy emeljük a vér inzulinszintjét és csökkentsük a szabad zsírsavszintet a szívizom optimális FDG felvételéhez. Először 370 MBq F-18 FDG, majd 10 perccel később 850-900 MBq Tc-99m MIBI intravénás injekciója történt. A leképezés 60 perc múlva kezdődött. *Gyűjtés:* Ultra-nagy-energiájú (511 keV) kollimátorral felszerelt kétféjes APEX HELIX gammakamerával (Elsint) egy fejes módban szimultán két energia csatornán (Tc-99m: 140 keV $\pm$ 10%, F-18: 511 keV $\pm$ 10%) 64*64 mátrixban (pixel méret: 6.925 mm) egy 180° ívben RAO 45°-tól LPO 45°-ig (3° szögekként) történt a gyűjtés. A leképezési idő 30 sec/nézet. *Képfeldolgozás:* Az eredményeket dedikált 511 keV software csomaggal (Elsint) dolgoztuk fel. Rekonstrukció során Metz-szűrést és

szűrt visszavetítést alkalmaztunk. Három metszetsort készítettünk (a bal kamra rövid, horizontális hosszú és vertikális hosszú tengelyével párhuzamos metszeteket) a Tc-99m MIBI képek alapján identikusan az FDG képekre is. Az eloszlási térképet (polar map) a rövid tengelyű metszetekből mindkét radiofarmakon eloszlás alapján készítettünk. Az eloszlási térképen 16 régió legmagasabb aktivitású szegmenthez viszonyított átlagos aktivitását százalékban fejeztük ki (3. ábra). A szcintigráfias paraméterek közül vizsgáltuk a szegmensenkénti relatív radiofarmakon-felvételt (MIBI, illetve FDG), a szegmensek között a százalékosan legalacsonyabb perfúziós és anyagcsere értéket, valamint a maximális eltérést a relatív anyagcsere és a relatív perfúzió között.

3. ábra Az eloszlási térképen 16 régió átlagos aktivitása demonstrálható.



Statistikai analízis

Vizsgáltuk, hogy a szívizom perfúziójának és anyagcseréjének károsodása mutat-e összefüggést a beteg tüneteivel és az egyszerűbb non-invazív kardiológiai vizsgálómódszerekkel talált eltérésekkel (mellkasi fájdalom, terheléses EKG,

echocardiográfia), a kezelés módjával (KT - főként anthracyclin tartalmú -, mellkasi RT, CMT), valamint a diabetes mellitusszal, mint cardiovascularis kockázati tényezővel.

A statisztikai számolásokat az SPSS programcsomaggal végeztük. Az adatcsoportok normalitását Kolmogorov-Smirnov próbával, a szórások egyezését Levene-próbával ellenőriztük. Két korcsoport átlagát általában t-próbával, eltérő szórások esetén d-próbával hasonlítottuk össze. A szegmensenkénti vizsgálatkor a többszörös összehasonlításra a Bonferroni-korrektciót alkalmaztuk, az eltéréseket 0.0032 valószínűségi szint alatt tekintettük szignifikánsnak. A három kezelési csoport összevetésére variancia-analízist végeztünk.

3.5 Fogászati és parodontológiai státusz felmérése

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 132 HL-es beteget és 51 korban és nemben illesztett olyan kontroll személyt vizsgáltunk meg, akiknek anamnézisében nem szerepelt daganatos megbetegedés, illetve kemo/radioterápia. A HL-es betegek kezelésük során vagy csak RT-t, vagy csak KT-t, vagy CMT-t kapták, és az alapján osztottuk őket két csoportra, hogy a terápia során részesültek-e a felső nyaki nyirokcsomó régiókat érintő irradiációban. Kezelésük legalább két évvel a vizsgálat előtt befejeződött. A kontroll személyek képezték a harmadik vizsgálati csoportot. A vizsgált személyek kiválasztása során kizáró kritériumnak tekintettük a nyáleválasztást befolyásoló állapotokat (AIDS, nem beállított diabetes mellitus, Sjögren-syndroma, terhesség, szubsztitúciót igénylő hypothyreosis, β -blokkoló, diureticum, hydantion, atropin kezelés, rendszeres dohányzás).

A betegek vizsgálata a DEOEC Parodontológiai Tanszékén történt, ahol először *kérdőív* segítségével rögzítettük az anamnesztikus adatokat (korábbi betegségek, fogászati beavatkozások, szedett gyógyszerek, dohányzási szokás, szubjektív xerostomiára utaló panaszok), valamint sialometria, egyszerű eszközös általános fogászati és parodontológiai

státusz felmérés, a nyál puffer kapacitásának mérése és mikrobiológiai mintavétel történt a cariogen flóra vizsgálatára. A vizsgálat előtt egy órával a betegek nem ehettek, nem ihattak.

A *sialometria* során sialometriás csőben mértük az öt perc alatt történő nyugalmi, majd újabb öt perc alatt történő stimulált nyáleválasztást (a nyáltermelés öt perces vizsgálat után már stimuláltnak tekintendő). A 0.1 ml/perc alatti nyugalmi nyáltermelést tekintettük kórosnak.

A *nyál puffer kapacitását* CRT buffer szemikvantitatív tesztsík segítségével határoztuk meg.

A *fogászati státusz* jellemzésre a DMFT-indexet alkalmaztuk, mely a szuvas (decayed), hiányzó (missing) és tömött (filled) fogak (teeth) arányát mutatja. A *parodontológiai státusz* felmérésére az egyszerűsített Russel-féle periodontalis indexet használtuk, mely minden fog négy felszínén (mesialis, distalis, facialis, lingualis) vizsgálja az íny, illetve a fogágy állapotát. Mértük a szondázási mélységet, a gingivitis és plakk jelenlétét. A mért értékek átlaga adta az adott fogra jellemző indexet, ezek számtani átlaga pedig az egyénre jellemző periodontalis indexet. A *cariogen flóra* vizsgálatára steril mintavételi eszközzel az alsó metsző fogak lingualis felszínéről vettünk mintát, melyet transzport közegben szállítottunk a Mikrobiológia Intézetbe, ahol a minták leoltása történt. Munkánk során *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* sps. és *Candida albicans* tenyésztését végeztük el, pozitív eredmény esetében a csíraszám meghatározása is megtörtént, a kórokozó jelenlétét szignifikánsnak tekintettük amennyiben a csíraszám elérte a 10^5 nagyságrendet 72 órás tenyésztés után. A *S. mutans* tenyésztése szelektív mitis salivarius bacitracin agar táptalajon, míg a *Lactobacillus* sps. tenyésztése Rogosa agar táptalajon történt, a *Candida albicans* tenyésztését pedig Sabouraud-féle glükózagár-táptalajon végeztük. A *statisztikai analízist* Statsoft (Version 6.) statisztikai program segítségével Lilliefors és Kolmogorov-Smirnov teszttel végeztük. Parametrikus eloszlás esetén T-próbát, nem parametrikus eloszlás esetén Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. Több mint két minta-sorozat összevetésekor ANOVA teszttel számítottuk a p értéket, melyet $p < 0.05$ esetében tekintettünk szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1 Hodgkin lymphomás betegeink kezelése során szerzett tapasztalataink

Betegeink klinikai adatait a 1. táblázat tartalmazza. Enyhe női túlsúly, bimodális koreloszlás figyelhető meg. Az átlagéletkor a diagnóziskor 36 (14-75) év volt. Az összes beteg között az MC, míg a nőknél az NS szövettani altípust volt a leggyakoribb, és csak 1.8%-ban figyeltünk meg NLPHL-t. Többségük (60.7%) előrehaladott stádiumban került felismerésre, a betegek több mint kétharmada II-III. stádiumú, „B” tünete 51.5%-nak volt. A korai stádiumú esetek 38.8%-a kedvező prognózisú volt, míg az előrehaladott stádiumú betegek között kedvezőtlen prognózissal ($IPS \geq 4$) mindössze 15.6% bírt (az összes beteg 9.2%). Bulky tumora 46 betegnek (28.2%) volt, 37 mediastinalis, 8 hasi és 6 perifériás lokalizációban. Tisztán infradiafragmatikus volt a HL megjelenése a korai stádiumú esetek 12%-ban. Extranodalis manifesztációt 41 betegnél észleltünk, közülük 12-nél per continuitatem terjedést (E stádiumot), köztük leggyakrabban a tüdő /4 beteg/, a pleura-pericardium /6/ volt érintett, egy-egy esetben a gyomor, borda volt involvált. Disszeminált extranodális HL-t (IV. stádiumot) 29 betegnél tapasztaltunk, leginkább a máj /20/, a csontvelő /14/ és a tüdő, pleura /4-4/, valamint a bőr és csontok /2-2/ érintettsége fordult elő. Több extranodalis szerv egyidejű infiltrációja is megfigyelhető volt 15 betegnél.

A különböző stádiumokban alkalmazott elsődleges kezelési formákat (KT, RT, CMT) és az arra adott terápiás választ részletesen a 2. táblázat tartalmazza. 155 beteg részesült KT-ban, önállóan, vagy pedig a CMT részeként, a ciklusok átlagos száma a korai stádiumokban 5.0 (3-6), az előrehaladott esetekben pedig 6.3 (5-9) volt. A 61 COPP/ABV és a 87 ABVD terápiát kapott beteg 10 éves prognosztizált teljes és eseménymentes túlélését a 4. ábra mutatja, látható, hogy az ABVD kezelés előnyösebb volt. 99 esetben történt RT, 7 betegnél önállóan, a többinél CMT részeként. Egy betegnél a beteg nyirokcsomó in toto műtéti eltávolítása

megtörtént, majd mivel a teljes test gallium scan vizsgálata negatív volt, így antitumor kezelésben nem részesült, követése során (5 év) relapszus nem alakult ki.

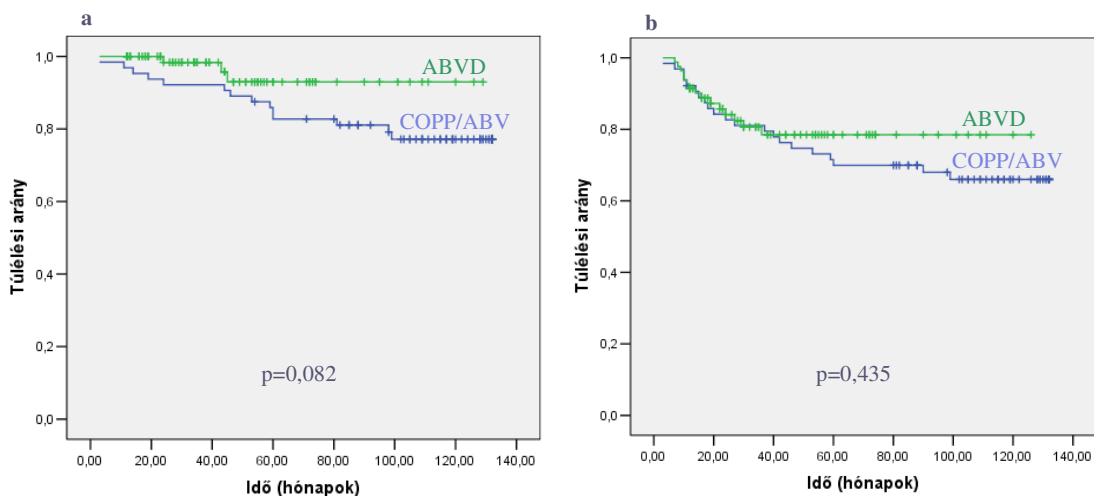
Koreloszlás (év)	Összes beteg (163)	Férfi (80)	Nő (83)
14-19	20	8	12
20-29	52	25	27
30-39	32	15	17
40-49	18	13	5
50-59	24	11	13
≥60	17	8	9
Stádium			
I.	13	5	8
II.	54	22	32
III.	66	36	30
IV.	30	17	13
Szövettan			
NLP	3	2	1
MC	79	45	34
NS	51	19	32
LR	12	5	7
LD	12	6	6
ND	6	3	3

1. táblázat Hodgkin lymphomás betegeink klinikai adatai. NLP: nodularis lymphocytá predomináns, MC: kevert sejtes, NS: nodular sclerosis, LR: lymphocytá gazdag, LD: lymphocytá depléciós, ND: nem differenciált szövettani altípus.

Stádium	Kezelés		Válasz			ORR (%)	Relapszus (%)	
			KR/KRu	PR	NR			
Korai	RT	6	6	-	-	100	2/6	33.3
	KT	16	14	2	-	100	3/14	21.4
	CMT	44	39	3	2	95.5	2/39	5.1
Előrehaladott	RT	1	1	-	-	100	1/1	100
	KT	47	42	2	3	93.6	11/42	26.2
	CMT	48	44	3	1	98	8/44	18.2
Összes		162*	146*	10	6	96.3	18.5%	
			90.2%	6.1%	3.7%			

2. táblázat Az alkalmazott elsődleges kezelés típusa, a kezelésre adott válasz és a relapszusok előfordulása. * 1 betegnél az érintett nyirokcsomó in toto eltávolításra került (RT: sugárkezelés, KT: kemoterápia, CMT: tervezett kombinált kezelés, KR: komplett remisszió, KRu: bizonytalan komplett remisszió, PR: parciális remisszió, NR: nem reagáló, ORR: összes kezelési válasz)

4. ábra Az elsődleges kemoterápia szerinti túlélés: a) teljes, b) eseménymentes



A kezelés hatására 90.2%-ban komplett remisszió (KR/KRu) alakult ki, az overall response rate (ORR=KR/KRu+PR) 96.3% volt, és csak 3.7%-os volt a nem reagáló (NR), terápia

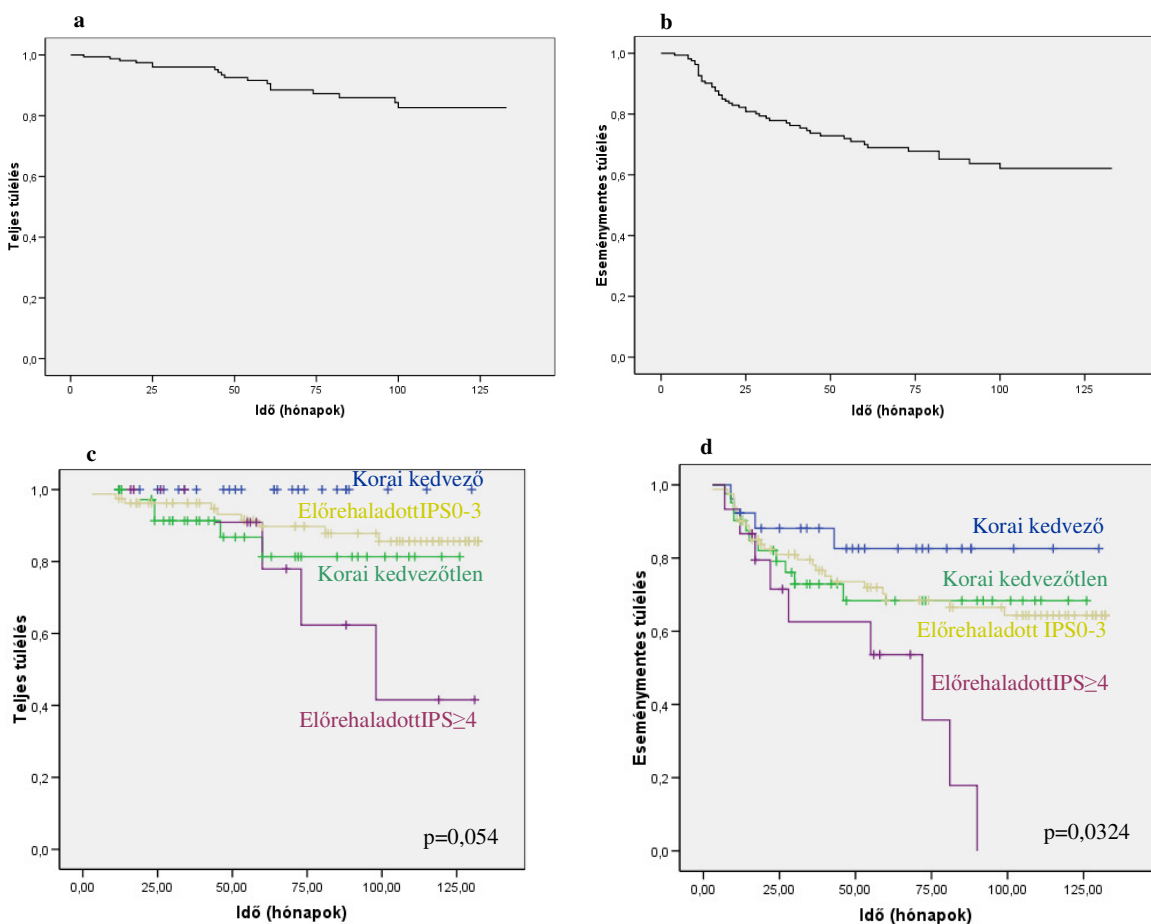
rezisztens betegek aránya (definíció szerint a kezelést követő 3 hónapon belül visszaeső betegeket is refrakternek tekintettük). A KR-be került betegek között később 18.5%-ban alakult ki a HL relapszusa. Az elsődleges kezelésre adott nem megfelelő terápiás válasz (PR, NR) miatt tovább kezeltek és a relapszus miatt újabb kezelésben részesült betegek aránya összesen 26% volt. Egy beteg az elsődleges kezelés során meghalt, egynél pedig a kialakult lokális relapszust nem kezeltük a kedvező szövettani altípus (NLPHL) miatt, az obszerváció során a lymphoma spontán regrediált, a beteg jelenleg KR-ben van az FDG-PET alapján is. A részletes elsődleges kezelési adatokat, a terápiás választ és a relapszusok arányát a 2. táblázat tartalmazza.

Második kezelésként három PR-be került és két relabált beteg kapott eredményesen IF-RT-t. Konvencionális dózisú salvage KT/CMT főként idős betegeknél, a külföldi állampolgároknál, valamint az egy éven túli relapszusok esetén került alkalmazásra. Az 1990-es évektől egyre szélesebb körben volt lehetőség aHSCT-re. 18 betegnél került HDT+aHSCT indikálásra: hétnél nem megfelelő terápiás válasz (NR/PR), hétnél 1 éven belüli relapszus, négyen pedig ismételt relapszusok miatt. 3 betegnél csak az összejt gyűjtés történt meg: egyikük a HDT előtt meghalt, egynél kevés volt az összejt szám, egy pedig utóbb nem vállalta a HDT-t. 15 esetben HDT+ aHSCT is történt, melyre 9 beteg tartós KR-be, 6 PR-be került. Utóbbiak közül egynél allogén transzplantáció is történt, sikertelenül. HDT+aHSCT utáni progresszió esetén salvage kezelésként két beteg gemcitabin alapú kemoterápiát kapott sikertelenül, egy esetben TNI történt, melyre KR alakult ki, a beteg a követési idő után 32 hónappal myelodysplasiában exitált. További két autológ transzplantáción átesett és PR-be került beteg halt meg a követési idő után, egyikük IF-RT-t, a másik R-ICE+ IF-RT kezelést kapott még.

A késői kezelési szövődmények között jelentős arányban fordult elő cardiovascularis (35 beteg: cardiomyopathia, ISZB, valvulopathia) és pulmonalis (11 beteg: fibrosis pulmonum) eltérés és gyakori volt a (sub)klinikus hypothyreosis (32 beteg) is. 10 esetben alakult ki

második tumor, akut leukaemiát, myelodysplasiát a követési idő alatt nem észleltünk, de 2 betegnél NHL (alkiláló KT), négyenél tüdő tumor (az irradiációs mezőben + alkiláló KT), egy-egy esetben pedig egyéb solid tumor (mesopharynx, colon, melanoma malignum és penis carcinoma). Egy betegnél a vizsgálat lezárása után igazolódott ritka, valószínűleg irradiációs szövődményként neurofibrosarcoma. A követési időszakban 18 beteg halt meg, kilenc az alapbetegség progressziója, kettő a kezelés szövődményeként kialakult szepszisben, hat második tumor, egy pedig egyéb ok miatt. A stádium szerinti és a prognosztikai csoportoknak megfelelő túlélést az 5. ábrán mutatjuk be. A 10 éves prognosztizált teljes túlélés 83%, míg az eseménymentes 70%-nak adódott.

5. ábra Az összes beteg teljes (a) és eseménymentes (b) túlélése, valamint a teljes (c) és az eseménymentes (d) túlélés a stádium és a prognózis függvényében



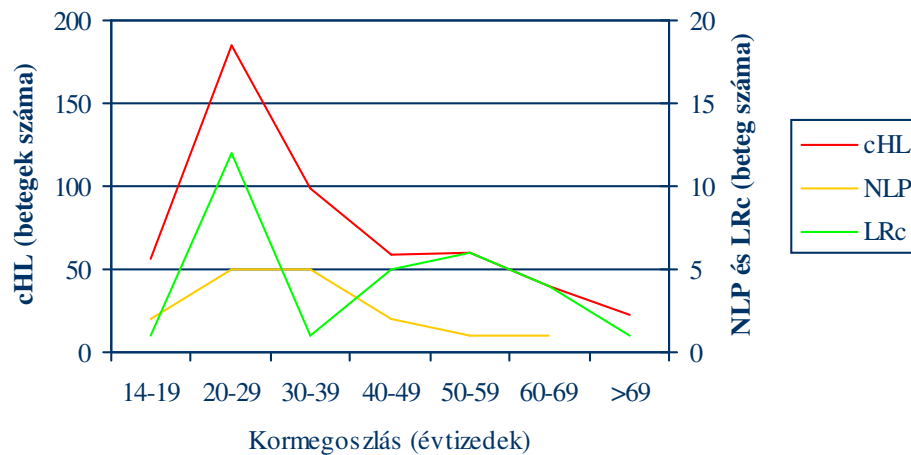
4.2 A nodularis lymphocytá predomináns Hodgkin lymphoma klinikopatológiai jellemzői

536 HL-es beteg közül 16 esetben fordult elő NLPHL, 520 betegnél cHL, közülük 30-nak volt lymphocytá gazdag szövettani altípusú a lymphomája (LRcHL). A betegek általános jellemzőit, a stádium és prognózis szerinti megoszlását részletesen a 3. táblázat tartalmazza, kormegoszlásuk a 6. ábrán látható.

Jellemzők		NLPHL*		cHL		LRcHL	Szignifikancia
Betegek száma		16 (3%)		520 (97%)**		30 (5.6%)	-
Férfi		11 (69%)		252 (48%)		15 (50%)	N.S.
Nő		5 (31%)		268 (52%)		15 (50%)	
Nemek aránya (ff/nő)		2.2		0.94		1	N.S.
Átlag életkor (év)		32.3 (15-62)		41.6 (14-83)		42.7 (19-74)	N.S.
Stádiumok (betegek száma)	I.	8	15	42	321	4	P<0,001***
	II.	7		279		13	
	III.	1	1	110	199	6	
	IV.	-		89		7	
A/B		15/1		299/221		18/12	P=0,0821 N.S.
Bulky (%)		-		26.5		6.7	-
Korai K/NK		11/4		87/234		4/13	P<0,001
IPS 0-3/≥4		1/0		143/56		13/0	-

3. táblázat A vizsgált Hodgkin lymphomás betegek klinikai jellemzői. K: kedvező, NK: kedvezőtlen prognózis, IPS: International Prognostic Score, *Régiók I-II stádiumban: cervicalis: 11, axillaris: 4, clavicularis: 1, inguinalis: 2. **LRcHL betegekkkel együtt. Szignifikanciát az NLPHL és a cHL betegek között számoltunk, minden adat ennek a két csoportnak az összehasonlítására vonatkozik. ***A korai (I-II) és előrehaladott (III-IV) stádiumokat hasonlítottuk össze. N.S.: nem szignifikáns.

6. ábra Kormegoszlás a nodularis lymphocytá predomináns (NLPHL), a klasszikus Hodgkin lymphomás (cHL) és az utóbbiak között a lymphocytá gazdag cHL-es (LRcHL) betegeknél.



Kiemelhető, hogy az NLPHL-es betegek fiatalabb férfiak voltak, koreloszlásuk unimodális volt, több mint 90%-uk korai stádiumban, közel kétharmaduk kedvező prognózissal került felismerésre. Elsősorban a perifériás, főként a cervicalis nyirokcsomó régiók betegedtek meg. B tünete csak egynek volt, csontvelői, testüregi vagy lépérintettség, bulky tumor nem fordult elő. Ezzel szemben a cHL-es betegek idősebbek voltak, bimodális koreloszlással, enyhe női túlsúllyal, közülük szignifikánsan többnek volt előrehaladott a betegsége.

3 NLPHL és 5 cHL beteg nem kapott kezelést, mivel a betegeknél a kóros nyirokcsomó diagnosztikus céllal végzett in toto eltávolítása után történt képalkotó vizsgálatok nem mutattak egyéb helyen lymphomára gyanús eltérést, így szoros követés történt, az 5 cHL beteg közül két fiatal nőnél a tervezett gyermekvállalást, 3 esetben pedig a beteg kifejezett kérését is figyelembe véve. NLPHL esetén I/A stádiumban önálló RT, kedvezőtlen prognózis esetén CMT, az előrehaladott stádiumú betegnél pedig önálló KT volt az elsődleges kezelés. cHL-ben a betegek közel kétharmada CMT-t kapott, önálló RT-ben 2%-uk részesült, ha a betegség limitált kiterjedésű, kedvező prognózisú volt, kivéve egy III/A stádiumú beteget, aki nem vállalta a KT-t. A kezelési adatokat részletesen a 4. táblázatban tüntettük fel.

Kezelés típusa	Összes beteg	NLPHL*	cHL**	Stádium (NLPHL [∞])			
				I.	II.	III.	IV.
Radioterápia	17	6	11	11 (5)	5 (1)	1	-
Kemoterápia	166	1	165	15	46	60 (1)	45
Kombinált kezelés	343	6	337	24 (2)	227 (4)	50	42

4. táblázat 536 Hodgkin lymphomás betegünk kezelési adatai. *, „watch and wait” stratégia 1 I/A és 2 II/A stádiumú betegnél, **, „watch and wait” stratégia 5 betegnél, 2 esetben műtét után, 2 esetben nem ismert a kezelés. [∞]A zárójelben feltüntetett adatok az NLPHL-es betegekre vonatkoznak.

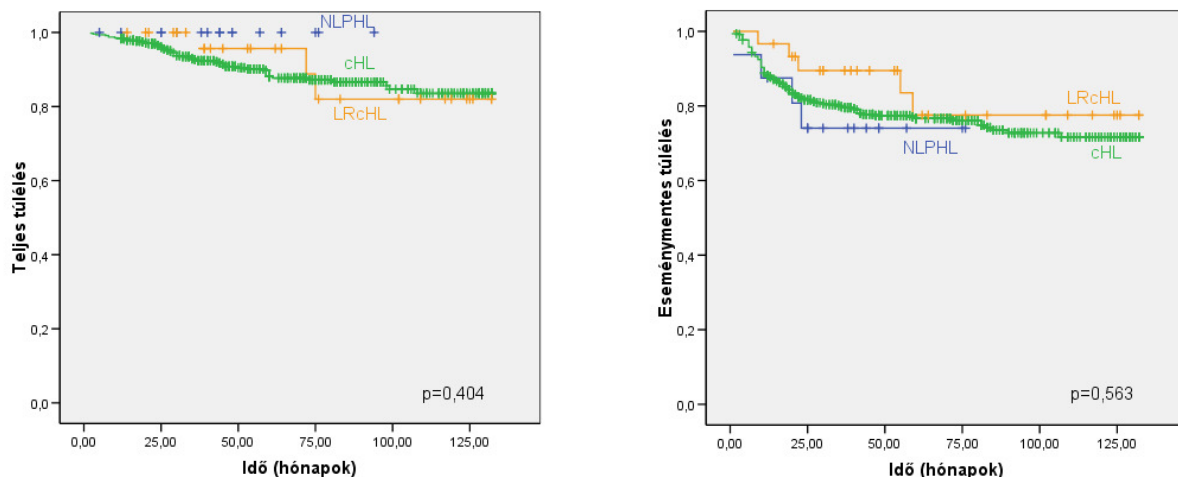
Stádium	HL-betegek		Kezelési válasz			ORR(%)	Relapszus	
			KR/KRu	PR	NR		(%)	
Korai	NLPHL	12*	12	-	-	100	2/12	16.7
	cHL [#]	317**	278	10	19	93.8**	35/278	12.6
Előrehaladott	NLPHL	1	1	-	-	100	-	-
	cHL ^{##}	196***	160	14	19	90.1***	30/160	18.7
Összes	NLPHL	13	13	-	-	100	15.4	
	cHL	513	438/87.6%	24/4.8%	38/7.6%	92.4	14.8	

5. táblázat 536 Hodgkin lymphomás betegünk kezelésre adott válasza és a relapszusok aránya a stádium és a szövettani típus függvényében. [#]1 I/A és 1 II/A stádiumú betegnél obszerváció, 2 I/A stádiumú betegnél műtét után obszerváció. ^{##}2 III/A stádiumú beteg kezelése nem ismert, 1 IV/B stádiumú betegnél obszerváció (PR). *3 betegnél obszerváció, **10 betegnél „lost of follow-up”, ***3 betegnél a kezelési válasz nem ismert. A kezelési válaszok százalékos arányai ahhoz az 500 beteghez van viszonyítva, akiknél mind a kezelés típusa, mind pedig az arra adott terápiás válasz ismert volt. A relapszust a komplett remisszióba kerültekhez viszonyítottuk.

A terápia hatására az összes NLPHL-es beteg komplett remisszióba került, és a klasszikus csoportban is nagyon jó, 90% fölötti volt a válaszolók aránya. A relapszusok aránya hasonló volt a két csoportban. Két NLPHL-es betegnél 24 hónapon belül újult ki a betegség, nem volt jellemző a késői vagy ismételt relapszus. A kezelésre adott válaszokat és a relapszus előfordulását az 5. táblázatban foglaltuk össze.

Az 536 beteg közül a követési idő során 58 halt meg (10.8%), mindegyik a cHL csoportból, 46 az alapbetegség, 6 második tumor (3 tüdő, 1 colon, 1 mesopharynx, 1 NHL) és 6 egyéb ok (4 ISZB/AMI, 1 pneumonia, 1 stroke) miatt. A teljes (OS) és eseménymentes túlélés (EFS) a 7. ábrán látható, NLPHL-es betegeknél a 10 éves várható OS 100%, az EFS 75% volt, míg a cHL esetében ez sorrendben 82%-nak és 70%-nak adódott. A LRcHL túlélési adatai inkább a klasszikus csoportban tapasztaltakhoz hasonlóak.

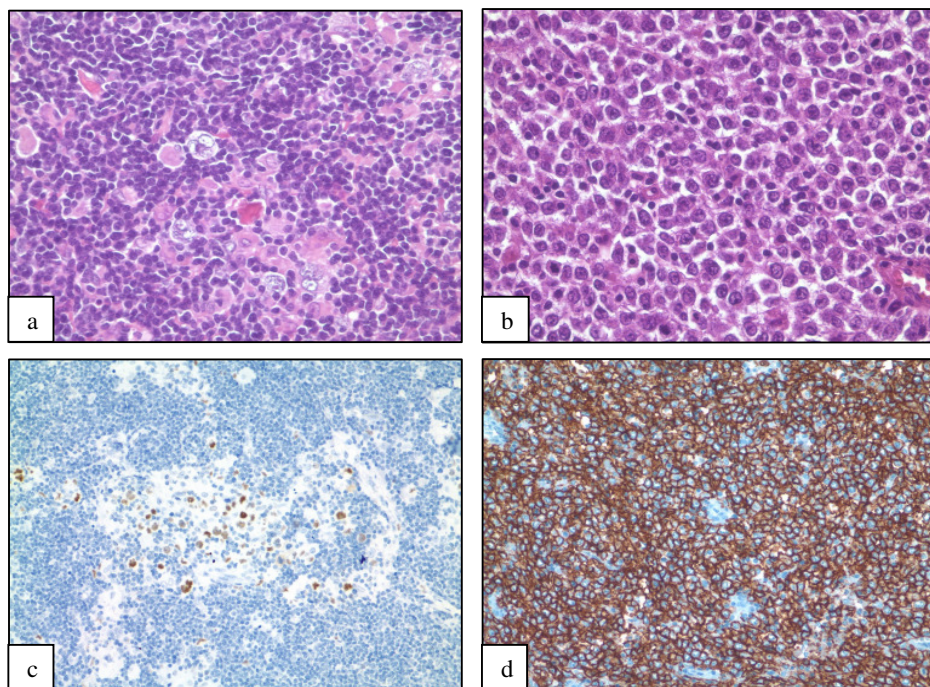
7. ábra Hodgkin lymphomás betegeink teljes és eseménymentes túlélése.



A cHL-es betegek közül hatnál (1.15%) alakult ki non-Hodgkin lymphoma, a 16 NLPHL beteg közül kettőnél (12.5%). Egyiküknek az NLPHL diagnózisával egyidőben került felismerésre diffúz nagy B-sejtes lymphomája (DLBCL), a diagnosztikus céllal eltávolított nyirokcsomóból igazolódott mindkettő (kompozit lymphoma, 8. ábra), a másiknál 20

hónappal az NLPHL kezelése (ABVD) után igazolódott T-sejt/histiocita gazdag B-sejtes lymphoma (T/HrBCL).

8. ábra NLPHL és DLBCL együttes előfordulása. a) Axillaris nyirokcsomó biopszia, mely nodularis lymphocita predomináns Hodgkin lymphomás és b) diffúz nagy B-sejtes területeket tartalmaz. c) A tumoros L&H sejtek erőteljes bcl-6 festődést mutatnak. d) DLBCL CD20 immunhisztokémiával jelölve



Az első beteg primeren, a második az NHL diagnosztizálása után második vonalban kapott Rituximab-CHOP kezelést, mindkettőnél KR alakult ki, eddig relapszus nem jelentkezett. Az 520 cHL beteg közül hatnál (1.15%) alakult ki NHL, minden esetben több mint két évvel a HL diagnózisa után. Négy esetben DLBCL, egynél ALK+ anaplasias nagysejtes lymphoma (ALCL) és egynél mérsékelt malignitású B-sejtes lymphoma. Utóbbi beteg CVP, a többi pedig (R)-CHOP kezelést kapott. Egy DLBCL-es beteg nem reagált és exitált, a többiek KR-be kerültek.

4.3 Késői myocardiális károsodás vizsgálata

A 76 HL-es beteg (33 nő és 43 férfi) átlagos életkora a betegség felismerésekor és a kezelés kezdetekor 29.9 (9-63) év volt. A vizsgálat idején átlagosan 45.8 (25-74) évesek voltak. A HL kezelése és a DISA vizsgálat között eltelt idő átlagosan 16.1 (5-33) év volt. A DISA vizsgálat eredményétől függően a betegeket két csoportra osztottuk: 42 betegnél volt az izotópos vizsgálat során perfúziós és/vagy metabolikus zavar a szívizomzatban, ők képezték a DISA pozitív csoportot, 34 betegnél nem volt kóros eltérés, ők alkották a DISA negatív csoportot.

Jellemzők	DISA pozitív	DISA negatív	Összes beteg
Betegek száma (Nő/Férfi)	42 (11/31)	34 (22/12)	76 (33/43)
Átlagéletkor a diagnóziskor (év)	29.6 (9-57)	30.3 (14-63)	29.9 (9-63)
Átlagéletkor a DISA idején (év)	46.4 (30-73)	45.2 (25-74)	45.8 (25-74)
A diagnózis és vizsgálat között eltelt idő (év)	16.6 (6-33)	15.5 (5-33)	16.1 (5-33)
Kezelés			
Mediastinumot is érintő radioterápia (RT)	7	2	9
Mediastinális RT+KT [<u>anthracyclin alapú</u>]	26 [11]	18 [10]	44 [21]
KT [<u>anthracyclin</u>] ± nem mediastinalis RT	9 [5]	14 [8]	23 [13]
Rizikófaktorok (kóros érték a betegek %-ban)			
Hypertonia	46.7	36	42.9
Diabetes mellitus	9.1	17.4	11.9
Hypercholesterinaemia	57.5	62.5	58.9
Hyperuricaemia	35.7	25	33.3
Hypothyreosis	33.3	40.6	36.4
Dohányzás	47.8	40	46.4
Nőknél: korai menopausa [<u>betegek száma/nők</u>]	18 [2/11]	9 [2/22]	12 [4/33]

6. táblázat 76 Hodgkin lymphomás beteg általános jellemzői, a kezelés során alkalmazott terápia és a hagyományos atherogen rizikófaktorok előfordulása a DISA vizsgálat eredményének függvényében.

A betegek általános jellemzése, kezelési adatai és a hagyományos cardiovascularis rizikótényezők előfordulási aránya a 6. táblázatban került részletezésre. A DISA pozitívak között nagyobb arányban fordultak elő férfiak, az eltérés nem volt szignifikáns mértékű.

A nem radioizotópos vizsgálatok eredményének összefüggése a kezelés módjával:

A cardiologiai kivizsgálás eredményeit a 7. táblázatban tüntettük fel.

Klinikum	DISA <u>pozitív</u> (42 beteg)	DISA <u>negatív</u> (34 beteg)	Összes beteg (76 beteg)
Mellkasi panasz	39	4	43
Nyugalmi EKG eltérés	10	1	11
Ischaemiás eltérés kerékpár ergometria során	9	2	11
Falmozgás zavar echocardiográfia során	10	2	12
PTA/PTCA	5	1/negatív	5+1

7. táblázat A cardiologiai kivizsgálás során tapasztalt eltérések a DISA vizsgálat eredményének tükrében. EKG: elektrokardiogram, PTA: percutan transzlumináris coronaria angiográfia PTCA: percutan transzlumináris coronaria angioplasztika, DISA: dual-isotope simultaneous acquisition SPECT.

Bár mellkasi panasza több mint a betegek felének volt, nem invazív módszerekkel végzett kivizsgálás során szignifikáns ischaemiás eltérés csak néhány beteg esetében fordult elő. Ugyanakkor diastoles diszfunkció a betegek közel 40%-ban volt az echocardiográfias vizsgálat során, melynek kialakulása összefüggést mutatott a kezelés módjával: míg a csak irradiációban részesült betegek között 44%-ban, a mellkasi irradiációban és kemoterápiában is részesült betegek közt 43%-ban, addig a mellkasi irradiációban nem részesültek között csupán 26%-ban fordult elő. Az eltérés jelentős volt, de nem szignifikáns mértékű ($p=0.349$).

A radioizotópos vizsgálatok eredményeinek összefüggése a tünetekkel:

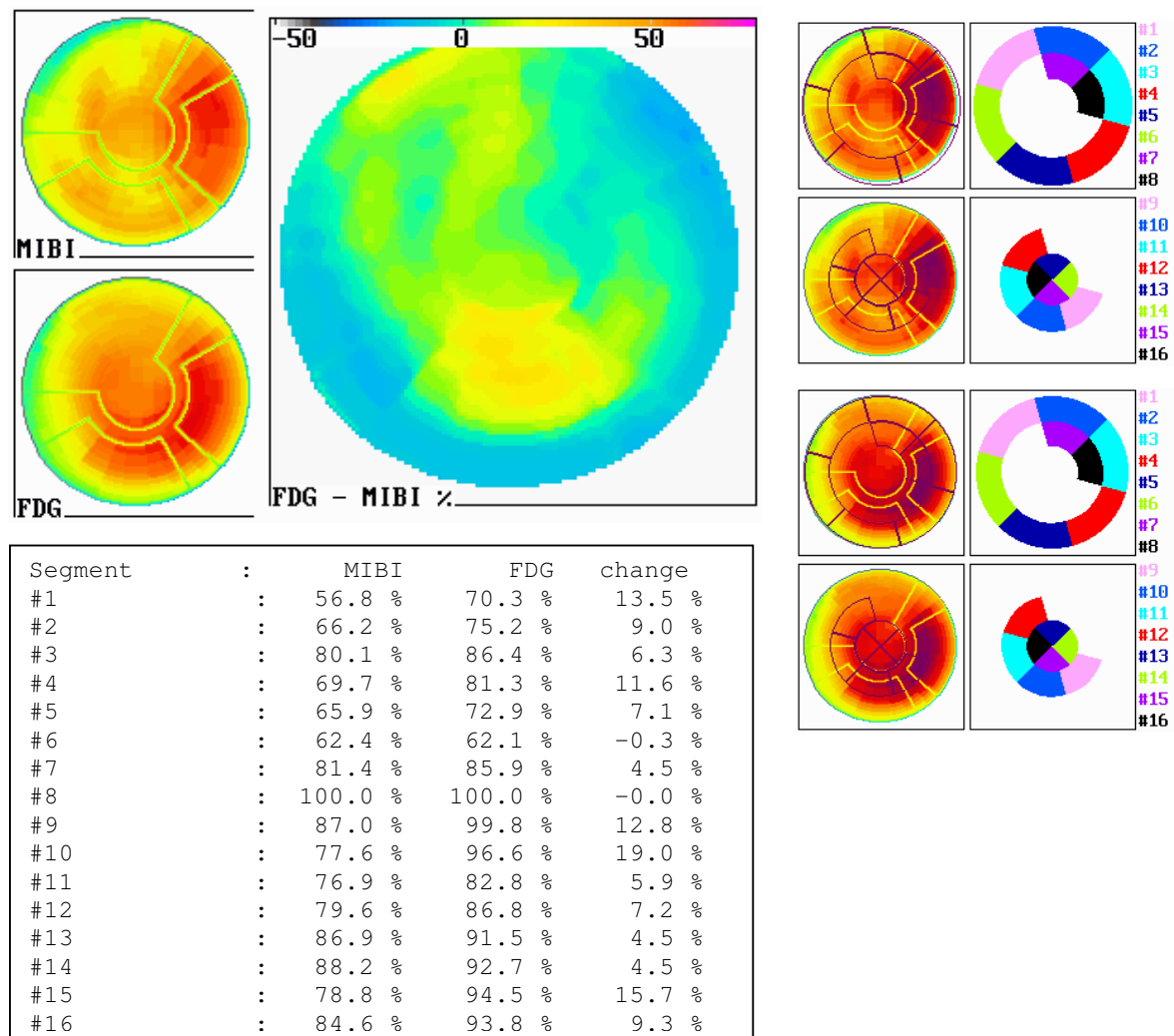
A mellkasi panaszokat mutató betegek myocardiális perfúziója szignifikánsan alacsonyabb volt az inferoapicalis és anteroseptalis régiókban (a 10, 14, 15, 16-os szegmensekben a p-értékek rendre: 0.0002, 0.0015, <0.0001, 0.0029) (9-10. ábra). A glükóz-anyagcsere a 9-es és 10-es szegmensekben volt csökkent mértékű (p-értékek: 0.0007, 0.0001). A perfúzió és anyagcsere relatív értékének különbsége sehol sem bizonyult jelentősnek. A terheléses EKG, illetve echocardiográfiás vizsgálatok során tapasztalt eltérések nem jártak együtt szignifikáns szívizom-perfúzió, vagy -anyagcsere változásokkal egyik régióban sem. Egyedül a relatív perfúzió és anyagcsere legnagyobb különbsége (a maximális eltérés mértéke) érte el szignifikancia-határt a kóros echocardiográfiás lelet esetén ($p=0.049$).

A radioizotópos vizsgálatok eredményeinek összefüggése a kezelés módjával:

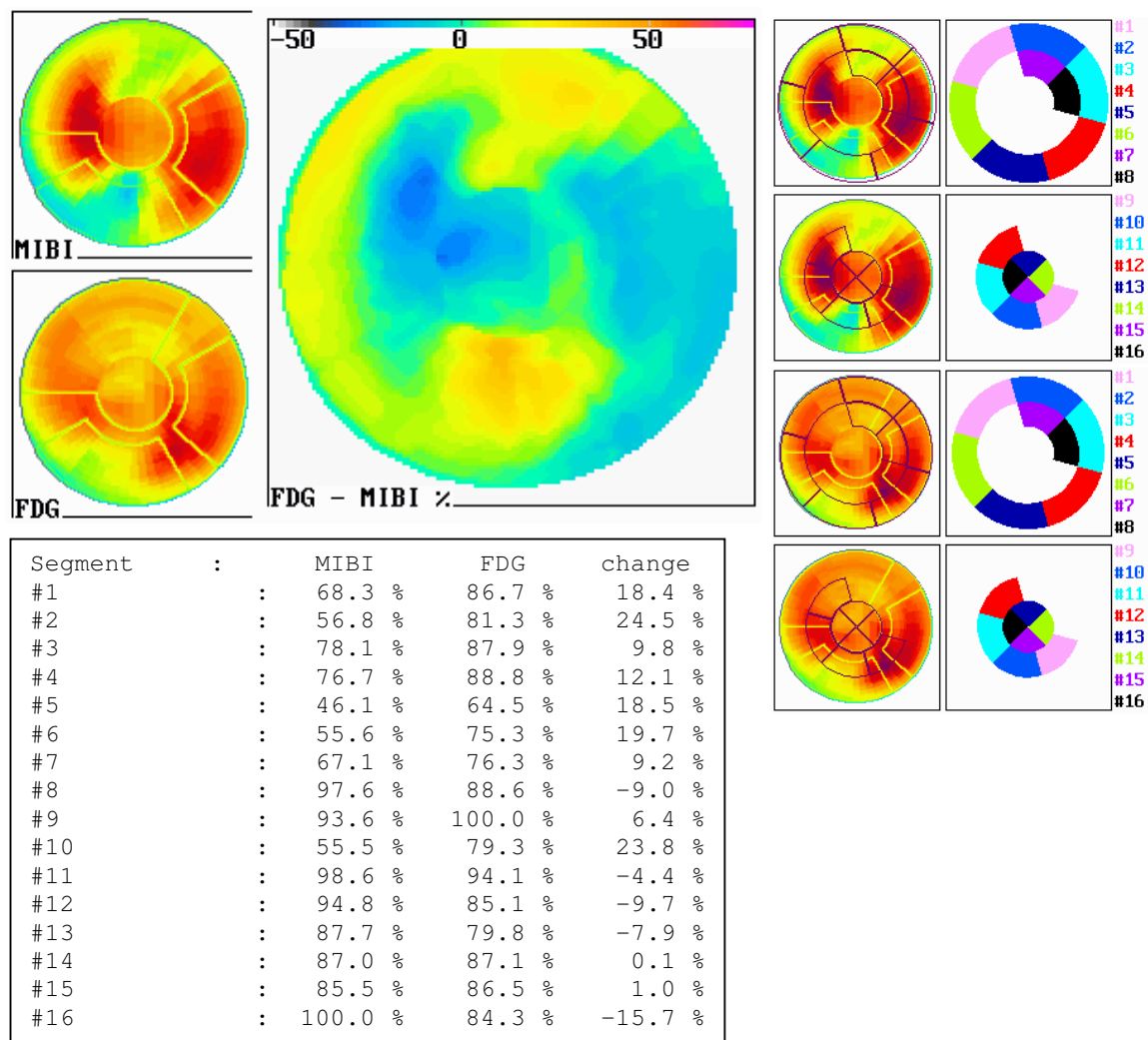
A relatív szegmentális perfúzió, anyagcsere mértékek, valamint a kettő különbsége egyik kezelési csoport között sem mutatott szignifikáns eltérést. A minimális perfúzió értéke viszont szignifikánsan ($p=0.0314$) alacsonyabb volt a sugárkezelésben részesülteknél.

A DISA vizsgálat pozitivitása egyértelműen korrelált a mellkasi panaszok meglétével, az összefüggés szignifikáns volt. A vizsgálatok eredményeként a cardiologus hat betegnél indikált coronarográfiát, közülük egynél nem volt szignifikáns coronaria sclerosis, egynél háromér betegség igazolódott, mely miatt CABG műtét történt, négy betegnél pedig stent implantációra került sor, kettő esetében az RCA, egynél a Cx, egynél pedig a LAD stentelése történt. Egy betegnél feltehetően instent restenosis alakult ki az RCA területén, mely inferior lokalizációban akut myocardialis necrosist okozott.

9. ábra Megtartott myocardialis perfúzió és FDG felvétel egy 54 éves nőbetegnél, aki 14 éve kombinált kemo- és radioterápiát kapott (mantle-field irradiáció).



10. ábra A bal kamra inferior falán látható csökkent aktivitás 50 éves nőbetegnél, aki 27 éve kemoterápiát és mantle-field irradiációt kapott.



4.4 Fogászati és parodontológiai státusz felmérése

A 132 vizsgált HL-es beteg közül 68-an (32 nő és 36 férfi) részesültek kezelésük során a felső nyaki nyirokcsomó régiókat is érintő irradiációban, az RT mellett 54 beteg KT-t is kapott, átlagéletkoruk 47.1 év (20-79 év) volt, a kezeléstől átlagosan 12.8 (2-37) év telt el. 64 HL-es (33 nő és 31 férfi) kezelése során vagy csak KT-t vagy pedig a KT mellett a nyaki nyirokcsomó régiókat nem érintő irradiációt kapott, ebben a csoportban az átlagéletkor 44.1

év (21-75 év) volt, a kezeléstől 11.7 (2-34) év telt el. Az 51 kontroll (25 nő, 26 férfi) átlagéletkora 45.8 év (20-68 év) volt.

A vizsgált csoportok adatait a 8. táblázat mutatja be, a lymphoma kemoterápiájában szignifikáns különbséget az egyes csoportok között nem találtunk.

Betegcsoport	Hodgkin-lymphomások		Kontroll
	Nyaki RT-t kapott 68 beteg	Nyaki RT-t nem kapott 64 beteg	51
Jellemzők			
Életkor (év)	47.1 (20-79)	44.05 (21-75)	45.8 (20-68)
Nem (férfi/nő)	36/32	31/33	26/25
Kezelés végétől eltelt idő (év)	12.8 (2-37)	11.7 (2-34)	-
Kezelés formája			
Csak RT (sugárdózis)	14 (38 Gy [30-45])	2 (35 Gy [20-40])	-
Csak KT	-	37	-
CMT	54	25	-

8. táblázat A vizsgált betegcsoportok és a kontroll csoport általános jellemzése, és a 132 Hodgkin-lymphomás beteg kezelésének összehasonlító adatai. RT: radioterápia, KT: kemoterápia, CMT: kombinált kezelés.

Szubjektív xerostomiát mindhárom csoportban a betegek közel 1/5-e jelzett, azonban sialometriával ez egy betegnél sem volt objektívizálható. Mindkét HL-es csoportban kisebb volt azonban a nyáltermelés átlagértéke a kontroll csoporthoz képest, de a különbség nem volt szignifikáns. A nyaki irradiációban részesült betegek között volt a legkisebb a nyál puffer kapacitása, azonban az eltérés itt sem volt szignifikáns. Az általános fogászati státuszt mutató DMFT-index és a parodontológiai állapotra jellemző index szintén a nyaki irradiációt kapott HL-esek körében volt a legkedvezőtlenebb, és a DMFT index ebben a betegcsoportban szignifikánsan rosszabb volt a kontroll csoporthoz képest (9. táblázat).

Csoportok	Hodgkin-lymphomások		Kontroll csoport	Szignifikancia
	Nyaki RT-t kapott	Nyaki RT-t nem kapott		
Vizsgálati módszerek				
Szubjektív xerostomia (%)	23.5	18.15	17.64	N.S.
Sialometria (átlag ml/5 perc)	2.7 (1-7)	2.75 (1-8.5)	3.4 (1.5-8)	N.S.
Alacsony nyál puffer kapacitás (%)	32.35	28.12	25.49	N.S.
DMFT index	22.53 (13-32)	21.54 (12-31)	17.23 (5-28)	p<0.05 (Nyaki RT vs. kontroll)
Parodontológiai index	2.47 (1.52-4)	2.42 (1.34-3.67)	2.14 (0.37-4)	N.S.

9. táblázat Nyáltermelés vizsgálata és a fogászati státusz, valamint a parodontológiai index eredményei a nyaki nyirokcsomó régiókat is érintő irradiációban részesült és nem részesült Hodgkin lymphomás betegeink, valamint a kontroll személyek körében. RT: radioterápia, DMFT: decayed, missed, filled teeth, NS: nem szignifikáns.

A cariogen flóra vizsgálata során a fogfelszínről nyert mintában mindhárom vizsgált kórokozó (S. mutans, Lactobacillus sps., C. albicans) hasonló arányban volt kimutatható a különböző betegcsoportokban, azonban a leginkább cariogen S. mutans szignifikáns csíraszámában (10^5) a nyaki RT-t kapott lymphomás betegek mintáiban volt jelen a legnagyobb arányban (73.52%), míg az irradiációban nem részesültek között 65.5%-ban, a kontroll csoportban pedig 60.8%-ban tudtunk a kórokozót patológiás mértékben kimutatni. Az eltérések azonban ez esetben sem bizonyultak szignifikánsnak.

5. Megbeszélés

A HL az orvostudomány egyik sikertörténete, mára a betegek nagy többsége meggyógyul, tartósan túlél. Kis hányaduknál azonban a betegség nehezen kezelhető, primeren refrakter, vagy a kórlefolyást gyakori relapszusok kísérik, vagy a HL progrediál. A jelenleg folyó kutatások egyik célja, hogy a nehezen kezelhető betegek korán felismerésre kerüljenek, agresszívebb terápiát kapjanak. Ugyanakkor szembesülnünk kellett azzal is, hogy a HL hatékony kezelésének is van ára, a gyógyult betegeknél számos késői kezelési szövődmény alakulhat ki, mely mind az élettartamukat, mind pedig az élet minőségét kedvezőtlenül befolyásolhatja. A HL beteg orientált kezelési szemlélete a rizikó adaptált, egyénre szabott terápiát célozza meg, ezek bővülését reméljük az elméleti ismeretek gyarapodásától is.

5.1 Hodgkin lymphomás betegeink kezelése során szerzett tapasztalataink

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott betegek epidemiológiai adatait elemezve megállapítottuk, hogy a nemzetközi és más hazai adatokkal szemben enyhe női túlsúly volt [nemek aránya 1:0.97 (nő: férfi)], ennek oka nem ismert [19, 20]. Szintén eltérő, hogy a kevert sejtes szövettani altípus volt a leggyakoribb és, hogy a betegek többsége előrehaladott stádiumban került felismerésre, bár a korábbi adatokhoz képest kisebb mértékben [21].

A korábbiaktól eltérően a diagnosztika fejlődésének megfelelően a vizsgált időszakban (a korábban nagy jelentőségű) diagnosztikus laparotomia már nem történt, néhány betegnél az infradiafragmatikus érintettség meghatározására még LAG vizsgálatot végeztek. A pontos stádium meghatározáshoz mellkas rtg, hasi és lágyrész UH minden betegnél történt, és általában teljes test CT vizsgálat is. A képalkotók közül a gallium scannek kiegészítő szerepe volt csak, és 18-FDG-PET vizsgálat ebben a betegcsoportban primer staging céljából még

nem történt. A PET-nek a reziduális tumor viabilitásának megítélésében, és a relapszus felismerésében, lokalizálásában volt inkább jelentősége [107, 108, 109]. A vizsgált időszakban 25 betegnél történt FDG-PET vizsgálat, 14-nél a reziduális bulky tumor viabilitásának megítélésére, a többiekénél relapszus gyanúja miatt. 4 betegnél a pozitív lelet miatt további/újabb kezelés történt, két esetben negatív FDG-PET után később relapszus alakult ki (mindkét esetben azonban csak két évvel később). Egy betegünkénél a IV/AX stádiumú, mediastinalis bulky tumorról járó HL sikeres kezelése után igazolódott Basedow betegség, majd myasthenia gravis, mely miatt felmerült a HL-hez társuló paraneoplasztikus szindróma lehetősége, az ismételt PET vizsgálatok sem mutattak azonban metabolikus aktivitás-fokozódást a reziduális tumorban, a három B-sejt mediális betegség háttérében genetikai hajlamosító tényezőt valószínűsítettünk. A követési időn túl a beteg postirradiációs neurofibrosarcomában meghalt, a HL jelenlétét a sections lelet sem igazolta. A beteg követésében a PET vizsgálatok jelentős segítséget nyújtottak a terápiás döntésekben.

A vizsgált időszakban önálló sugárkezelést a betegek már ritkán kaptak, elsősorban kemoterápia (előrehaladott betegség) és CMT (korai stádiumok, illetve előrehaladott esetekben bulky tumor, vagy reziduális betegség esetén) került alkalmazásra és a besugárzott terület is jelentősen csökkent, az érintett mezős irradiáció került előtérbe, a betegeknek 66%-a kapott RT-t, melynek 61%-a már érintett mezős volt [106]. Ebben az időszakban az elsődleges kemoterápia is módosult a nemzetközi és hazai ajánlásoknak megfelelően: míg 1998-ig inkább a COPP/ABV protokollt, utána főként az ABVD sémát alkalmaztuk. Vizsgálatunk azt mutatta, hogy a vizsgált betegcsoportban az ABVD kezelés kedvezőbb volt a COPP/ABV-nél, mind az OS, mind pedig az EFS tekintetében. Tény azonban, hogy a primeren ABVD protokoll szerint kezelt betegek követésében még rövidebb idő telt el, hiszen döntően a vizsgált időszak második felében alkalmaztuk, és a késői kezelési szövődmények teljes felméréséhez hosszabb követési idő szükséges, ugyanakkor a szupportív terápiás

lehetőségek is kedvezőbbek voltak, ami nagyobb relatív dózis intenzitást tett lehetővé. Az ABVD alkalmazásával feltehetően nem romlik majd az OS, mivel nem tartalmaz alkilálószer, ami a COPP/ABV alkalmazása során a második tumor kialakulásának esélyét növelte [71, 72, 73, 79, 80, 81, 82, 83, 84], és az érintett mezős irradiáció alkalmazásától is a késői kezelési szövődmények csökkenése várható. Tíz betegnél alakult ki második daganat, két esetben NHL, és nyolc solid tumor.

Nem megfelelő terápiás válasz esetén (PR, NR) további, relapszus esetén újabb kezelésre van szükség, a vizsgált betegek 26%-ban történt másodlagos kezelés. Reziduális tumor, vagy lokalizált relapszus esetén érintett mezős besugárzására KR alakulhat ki, összesen öt esetben ezt betegeink között is tapasztaltuk [86]. Kiterjedt betegség, vagy ismételt relapszus esetén azonban salvage KT-ra van szükség, ami lehet konvencionális vagy közép dózisú KT [DHAP, CEP, (idő/dózis intenzifikált) BEACOPP, újabban ICE vagy IGEV], és/vagy pedig HDT+aHSCT [92]. A HL relapszusának kezelésében a HDT+aHSCT előnyét a konvencionális dózisú KT-val szemben több tanulmány is bizonyította [93, 110]. Az allogén transzplantáció ugyanakkor inkább elvi lehetőséget jelent HL esetében, mivel a peritranszplantációs mortalitás igen nagy, így rutinszerűen nem ajánlott, bár RIC kondicionálás mellett a TRM jelentősen mérséklődött [93], így ez autológ transzplantáció utáni progresszió, vagy ismételt relapszus esetén jelenthet túlélési lehetőséget [110, 111]. Betegeink között 18 esetben indikáltunk HDT+aHSCT-t, mely 15 betegnél történt meg. Kilenc beteg azóta is KR-ben van, a vizsgálati időszakban három, az után szintén három meghalt. A HDT+aHSCT eredményei az irodalmi adatok tükrében is jók.

A nemzetközi adatok szerint a HL-es betegek 10 éves teljes túlélése 80-85%, míg az eseménymentes túlélés 60-70% [21, 112], a mi betegeink adatai is ehhez hasonlóak. A túlélési eredmények javítása két törekvéstől várható. Egyrészt a korai stádiumú, kedvező prognózisú betegeknél (vizsgálatunkban a 10 éves prognosztizált túlélés ebben a csoportban 100% volt) a

késői szövődményekből eredő morbiditás, mortalitás csökkentése a cél, amihez a kezelési toxicitás mérséklésére vezethet. Ezt célozták meg azok a jelenleg kiértékelés alatt álló nemzetközi tanulmányok (pl. EORTC-GELA H9-F, GHSG HD 13), amelyek a dózis redukció, illetve egyes citosztatikumok elhagyásának, illetve a konszolidációs RT dózis csökkentésének hatását vizsgálták az OS és EFS-re [88, 113]. Erre irányulnak azok a jelenleg folyó vizsgálatok is, melyek az interim PET/CT vizsgálat eredményének függvényében a korai stádiumokban az irradiáció elhagyásának lehetőségét elemzik [114]. Másrészt pedig az előrehaladott, kedvezőtlen prognózisú betegeknél az intenzívebb terápiás protokollok kialakításával, új gyógyszer kombinációk alkalmazásával, a dózis és a ciklus intenzitás növelésével az alapbetegség hatékonyabb kezelése a cél (Stanford V, idő/dózis intenzifikált BEACOPP protokollok) [86, 87, 88, 115, 116, 117]. A túlélési adatok javulása várható a korszerű radioterápia alkalmazásától is, mely az FDG-PET, nagy felbontású CT, PET-CT alkalmazásával ma már azt is lehetővé teszi, hogy ne régiókat, csak az érintett nyirokcsomókat irradiáljuk (involved nodal: INRT), aminek kiemelkedő fontossága lehet pl. a mediastinalis kezelések során [63, 74, 75]. Megfelelő technikai háttér esetén a korszerű onkoradiológiai terápiás lehetőség az IMRT (intensity modulated radiotherapy) alkalmazása, mely lehetőséget ad a környező szövetek, szervek minimális károsítása mellett a daganat homogén besugárzására („sculpting”), vagy akár a daganat egyes kiemelt helyeinek nagyobb dózisú kezelésére („painting”) is [110]. Ugyanakkor ezek hosszú távú hatékonyságának igazolása még jelenleg folyó vizsgálatoktól várható. A diagnosztikai és terápiás technikai lehetőségek bővülésétől a kezelési válasz hatékony felmérése, a gyors terápiamódosítás, válasz adaptált kezelés térhódítása várható, mely jobb túlélést, kevesebb kezelési szövődményt eredményezhet.

5.2 A nodularis lymphocytá predomináns Hodgkin lymphoma klinikopatológiai jellemzői

Az irodalmi adatok szerint Nyugat-Európában és az USA-ban az összes HL között 5-7%-ban fordul elő NLPHL a REAL/WHO klasszifikáció szerint diagnosztizált betegcsoportokon végzett felmérések szerint [86, 119, 120], amitől a vizsgálatunk során talált 3%-os előfordulás kissé elmarad.

	A daganatos sejt immunfenotípusa	Sejtes háttér	Növekedési mintázat
NLPHL	Bcl-6, EMA, CD20	Köpeny zóna típusú B-sejtek, T-sejt rozetták a daganatos sejt körül	Nodularis FDC hálózat
PTGC	Nincsenek atípusos sejtek	Reziduális CG sejtek, köpeny zóna típusú kis B-sejtek	Nodularis FDC hálózat
cHL	CD30, CD15	CD4 pozitív T-sejtek, histiocyták, eosinophilek, plazmasejtek	Nodularis/ diffúz
T/HrBCL	CD20	CD3 pozitív T-sejtek, histiocyták	Diffúz, hiányzó FDC hálózat
Low grade B-NHL	CD20, CD10, CD5, CD23, cyclinD1	Nem diagnosztikus	Diffúz/ nodularis, ekkor FDC hálózat

14. táblázat A nodularis lymphocytá predomináns Hodgkin lymphoma (NLPHL) differenciál diagnózisa. PTGC: progresszívan transzformált centrum germinatívum, cHL: klasszikus Hodgkin lymphoma, T/HrBCL: T-sejt/histiocytá gazdag B-sejtes lymphoma, B-NHL: B-sejtes non-Hodgkin lymphoma, CG: centrum germinatívum, FDC: follicularis dendriticus sejt

Az NLPHL diagnózisa mindig részletes morfológiai és immunhisztokémiai vizsgálaton alapszik [121], differenciál diagnosztikai szempontból leginkább a reaktív jellegű progresszívan transzformált centrum germinatívumtól (PTGC), a cHL-től és a T-

sejt/histiocita gazdag B-sejtes lymphomától (T/HrBCL), valamint a nodularis megjelenésű low-grade NHL-től (pl.: polilobulált daganatos sejteket tartalmazó follicularis lymphoma) kell elkülöníteni [122, 123]. Az egyszerűsített differenciál diagnosztikai különbségeket a 14. táblázat tartalmazza.

	<i>NLPHL</i>	<i>cHL</i>
<i>Szövettani mintázat</i>	Min. részben nodularis	Diffúz/interfolliculáris/ noduláris
<i>Daganatos sejtek</i>	L&H, „popcorn”	HRS, lacunáris
CD30	-	+
CD15	-	+
CD20	+	-/+(≈25%)
CD45	+	-
J-chain	+	-
EMA	+	-
EBV	-	+ (≈ 50%)
Oct-2	+	-
BOB.1	+	-
Bcl-6	+	-
<i>Ig gének („egy sejt” PCR)</i>	Átrendeződött, mutáción átesett, klonális, funkcionáló	Átrendeződött, mutáción átesett, klonális, nem funkcionáló, „béna”
<i>Sejtes háttér</i>	Lymphocyta, histiocyta	Lymphocyta, histiocyta, plazma-sejt, eosinophil és neutrophil
<i>Fibrosis</i>	Ritka	Gyakori
<i>Háttér, nem daganatos lymphocyták</i>	T<B/CD20 ⁺ poliklonális	T(CD3 ⁺)>B
CD57 ⁺ T-sejt rozetták	+	-
TIA 1 ⁺ sejtek	kevés	számos

15. táblázat A nodularis lymphocyta predomináns (NLPHL) és a klasszikus (cHL) Hodgkin lymphoma morfológiai és immunhisztokémiai jellemzői.

Az NLPHL szövettani és klinikai megjelenésében is különbözik a cHL-től. Hiányzik a cHL-re tipikus CD15, CD30 expresszió. Az NLPHL esetében csak ritkán igazolható EBV fertőzés,

LMP1, EBNA negatív, míg a cHL esetek 20-80%-a EBV pozitív. A cHL sejtes háttere sokkal heterogénebb, a CD3 pozitív T-sejtek mellett számos plazmasejt, eosinophil és histiocyta is előfordul. Mind a HRS és az L&H sejtek centrum germinatívum eredetűek, de a HRS sejtek nem, vagy csak nagyon gyengén jelenítik meg a B-sejt receptort (BCR) és az immunglobulin specifikus transzkripció faktorokat, mint pl. a PU.1, BOB-1 és OCT-2 [28, 42, 43, 124]. A differenciál diagnosztikai szempontokat a 15. táblázat tartalmazza.

A másik fontos szempont az NPLHL elkülönítése a T/HrBCL-től, mely a DLBCL olyan variáns formája, ahol a daganatos B-sejtek kevesebb, mint 10%-ban vannak jelen, és mutathatnak centroblastos, immunoblastos, HRS- vagy L&H-szerű morfológiát. A betegségek lefolyása és a kezelésük is különbözik, így megkülönböztetésük különös fontossággal bír [118, 119]. A vizsgált beteganyagban egy esetben fordult elő micronodularis morfológiájú T/HrBCL. Ezt az entitást a lépben írták le, de ennél a betegnél a májban fordult elő, ahogyan azt Dogan és mtsai is publikálták [125, 126]. Az esetek többségében a fentiek alapján el lehet különíteni a két entitást, bár néhány esetben átfedő jellegzetességeket találunk, amik átmenetet, “szürke-zónát” képezhetnek a két kórkép között.

A patológiai eltérések mellett az NPLHL klinikuma is sajátos. Jellemzően a fiatal és középkorú férfiak betegsége. Nagy tanulmányok adatai alapján (ETFL, GSHG) a betegek átlag életkora 30-40 év között van, a koreloszlás unimodális és a betegek kétharmada férfi, hasonlóan tapasztalatainkhoz [120, 127]. A betegség általában korai stádiumban kerül felismerésre, és általában a perifériás nyirokcsomó régiók (cervicalis és inguinalis, esetleg axillaris, supra-, infraclavicularis) érintettek. Az ETFL (European Task Force on Lymphoma) vizsgálatban a betegek 53%, a GHSG vizsgálatában a betegek 63% volt korai stádiumban, míg elemzett betegeinknél csupán egy került előrehaladott stádiumban felismerésre. A B tünetek ritkák, csakúgy, mint a testüregi megjelenés, a lép, csontvelő vagy extranodalis érintettség vagy a bulky tumor, ennek a vizsgálatunk során tapasztaltak is megfeleltek [119,

120]. Bár az LRcHL nagy morfológiai hasonlóságot mutat az NLPHL-el, a klinikai megjelenése inkább a klasszikus formához közelít [120], a betegek gyakrabban előrehaladott stádiumúak és a prognózis is kedvezőtlenebb. A vizsgált betegek között az LRcHL betegek több mint egyharmada előrehaladott stádiumban volt, bár a prognózisa mindegyiknek kedvező volt. Ehhez hasonlóan a cHL betegeink 40%-nál észleltünk előrehaladott betegséget, bár ezek közel egyharmada kedvezőtlen prognózissal bírt, ami megfelel a nemzetközi adatoknak [120, 127]. A T/HrBCL tipikusan a középkorú férfiak betegsége, ami általában előrehaladott stádiumban, B tünetekkel, csontvelő érintettséggel kerül felismerésre, és kedvezőtlen prognózissal jár (16. táblázat).

	cHL	LRcHL	NLPHL	T/HrBCL
Kormegoszlás	bimodális 30 és 60 év	gyakran>50 év	unimodális 20-40 év	≈40 év
Nemek	férfi=nő	férfi>>nő	férfi>>nő	férfi>>nő
Lokalizáció	mediastinum, (bulky), periféria, has	subdiaphr. gyakori a lép	perifériás régiók, lassú progresszió	disszeminált, mesenterialis, lép
Csontvelő	10-15%	ritkán	elvétve	50-70%
B-tünetek	40-50 %	ritkán	ritkán	50-70%
Stádium	I-IV	I-II/ de III	Általában I vagy II	Gyakran IV
Kezelés	ABVD±RT	ABVD±RT	ww, RT, ABVD±RT, Rituximab (R)	R-CHOP
Lefolyás	agresszív, gyógyítható, korai relapszus	kedvező, korai relapszus	indolens, késői, multiplex relapszusok, kitűnő túlélés	Agresszív, részben gyógyítható
Túlélés (10 év)	65-80%	85-95%	90-100%	40-60%

16. táblázat A nodularis lymphocytá predomináns (NLPHL), a klasszikus (cHL) Hodgkin lymphoma és a T-sejt histiocytá gazdag B-sejtes lymphoma klinikai jellemzői.

Az NLPHL 10 éves túlélése a nemzetközi adatok szerint is meghaladja a 90%-ot [118, 119, 120, 127], vizsgálatunk során ezt 100%-nak tapasztaltuk. A kedvező kórlefordulás miatt

kifejezetten fontos a kezelési toxicitás figyelembe vétele a terápiás döntés meghozatalakor. Gyermekgyógyászatban szerzett tapasztalatok azt sugallják, hogy szoros követés mellett a “watch and wait” stratégiának helye van a korai stádiumú, kedvező prognózisú NLPHL esetekben. Az FDG-PET alkalmazása segíthet az alkalmas betegek kiválasztásában, bár egyes tapasztalatok szerint NLPHL esetében az aviditás (metabolikus aktivitás) nem olyan jó, mint cHL-nél [128], mi azonban nem ezt tapasztaltuk. Korai stádiumú, kedvező prognózisú esetekben (I. esetleg II. stádium) az önálló radioterápia alkalmazása evidencia, és azt is tudjuk, hogy az érintett mezős sugárkezelés hatékonysága eléri a kiterjesztett mezős kezelését [129, 130, 131]. A javasolt kumulatív dózis 30-36 Gy [120], klinikai vizsgálatok kereteiben akár csak 20 Gy is lehet. Az újabb klinikai tanulmányok (pl.: GSHG H17) azt vizsgálják, hogy vajon csupán az érintett nyirokcsomó régiók sugárkezelése nem rontja-e a túlélést NLPHL-ben (kemoterápia után pedig cHL-ben) [74]. Vizsgálatunkban három NLPHL betegnél az érintett nyirokcsomók in toto eltávolítása után “várakozás és megfigyelés” történt, mindhárom KR-ben van. Hat korai stádiumú, kedvező prognózisú beteg önálló sugárkezelés és hat kedvezőtlen prognózisú betegnél CMT került alkalmazásra, míg az egy előrehaladott stádiumú beteg kemoterápiát kapott a hazai és nemzetközi ajánlásoknak megfelelően [63, 118, 119, 120].

A késői kezelési toxicitás csökkentésére az L&H sejtek CD20 pozitivitásának ismeretében az NLPHL esetében a rituximab alkalmazása logikus terápiás döntés lehet(ne). Ekstrand és mtsai [94] elsődleges kezelésként és relapszusban is alkalmaztak rituximabot 100%-os terápiás válasszal, bár az átlagos EFS csupán 10.2 hónap volt, szemben a GHSG vizsgálatával [95], ahol ez 33 hónap volt 94%-os ORR mellett. A nem mutagén rituximab használata segíthet a korai és a késői kezelési toxicitás mérséklésében. Mindemellett Younes és mtsai (MD. Anderson Cancer Centre) azt tapasztalták, hogy a rituximab a daganatos sejt mikrokörnyezetét is befolyásolja (poliklonális B sejt deplécio), ami a CD20 negatív cHL

esetekben is kedvező lehet. Biztató fázis-2 vizsgálatok vannak folyamatban előrehaladott cHL esetekben az R-ABVD alkalmazásával [96, 97]. Mások mellett a Johns Hopkins Egyetemen folyó vizsgálatok is valószínűsítik a CD20 pozitív daganatos HRS összejt lehetőségét, mely szintén terápiás targetje lehet az anti-CD20 antitestnek [98].

Jól ismert, hogy az NHL előfordulása NLPHL-ben gyakoribb (3-7%), mint cHL-ben, leginkább DLBCL, vagy ennek variáns formája a T/HrBCL alakul ki. A két betegség (NLPHL és NHL) megjelenhet egy időben és követhetik is egymást, néha az elkülönítésük is nehéz. Az NLPHL-ben megjelenő DLBCL klinikai lefolyása kevésbé ismert. Az L&H sejtek és a daganatos DLBCL sejtek molekuláris vizsgálata klonális kapcsolatot talált a kettő között [132, 133]. A HL és az NHL szimultán megjelenésére két hipotézis létezett: az első szerint a két lymphoma közös sejtéből ered, a másik azt sugallja, hogy létezik NHL-HL és HL-NHL transzformáció. Egy-sejt analízisek az első teóriát igazolták. Egér modell vizsgálatok azt mutatták, hogy a különböző transzkripciós faktorok elvesztése (Pax5, E2A, EBF) különböző B-sejt differenciálódáshoz vezet, ami demonstrálja a B-sejt plaszticitást [44, 46], és ami magyarázhatja a különböző típusú B-sejtes lymphomák előfordulását egy betegben. Esetismertetések és kis tanulmányok szerint a kompozit DLBCL indolens lefolyású és jó prognózisú [134, 135], ahogy esetünkben is. Ezzel szemben amerikai munkacsoport azt találta, hogy az NLPHL után kialakuló DLBCL agresszív lefolyású és kedvezőtlen prognózisú [136]. A 16 NLPHL beteg közül kettőnél alakult ki NHL, egyiknél kompozit DLBCL (R-CHOP kezelést kapott), másiknál szekvenciális T/HrBCL 20 hónappal a CMT (ABVD+IFRT) kezelés után és szintén R-CHOP kezelést kapott. Mindkét beteg jól reagált a kezelésre és komplett remisszióban van. A nemzetközi és saját tapasztalatunk alapján is az NLPHL ritka betegség, melynek kitűnő kórlefolyása van, így pontos diagnózisa kiemelkedő fontosságú. A differenciál diagnózishoz az immunhisztokémia használata elengedhetetlen és a speciális hematopatológiai ismeret is szükséges. A diagnosztikai és kezelési tapasztalat

szintén limitált, főként a nagy, összehasonlító vizsgálatok hiányoznak. Magyarországon évente 6-8 új esettel számolhatunk, így a centrumok tapasztalatainak együttes értékelése fontos. A korai stádiumú, kedvező prognózisú betegek esetében különösen fontos a terápiás mérsékletesség, hogy a késő kezelési szövödményekkel ne rontsuk a kitűnő prognózisú betegek életkilátásait. Ebben a betegcsoportban az átlag populációhoz hasonló túlélés reális cél lehet, azonban ehhez pontos diagnózis és jól megtervezett kezelés szükséges.

5.3 Késő myocardiális károsodás vizsgálata

A HL kezelésének késői szövödményei közül a második malignitások mellett a cardiovascularis komplikációk a legsúlyosabbak és leggyakoribbak [101, 102]. Aleman és mtsai nagyszámú olyan HL-es beteget vizsgáltak, akiknek a kezelése 41 éves koruk előtt történt, és legalább öt éve komplett remisszióban voltak. Azt tapasztalták, hogy a cardiovascularis (CV) betegségek gyakorisága három-ötszörösére nőtt az átlag populációhoz képest, ami arra utalt, hogy ebben a betegcsoportban a cardiovascularis betegségek 66-80%-a a HL kezeléséből adódott. Hangsúlyozták, hogy a CV betegségekből eredő morbiditás sokkal jelentősebb, mint a mortalitás [137]. Saját vizsgálatunkban is azt tapasztaltuk, hogy bár a betegek több mint felében igazolható valamilyen mértékű cardialis károsodás (mindezt úgy, hogy jelen munkában a valvulopathiákat és a jobb kamrai eltéréseket nem vizsgáltuk), az eltérések azonban csak ritkán voltak szignifikáns mértékűek.

A HL-es betegek cardialis károsodása sokféle lehet, ennek hátterében az irradiáció és a kemoterápia egyaránt szerepet játszik. Az irradiációval összefüggő cardialis károsodás előfordulását 6-30%-ra becslik, míg a koszorúsér betegség prevalenciája a különböző vizsgálatokban 5.5-12% között van HL betegekben [102]. Bár a szívizomzatot, mint lassan osztódó szövetet sokáig sugár-rezisztensnek tartották, később bebizonyosodott, hogy az irradiáció elnyújtott hatásai súlyosan károsíthatják azt. Számos mechanizmus vezethet a

fokozott atherosclerosishoz, feltételezhető, hogy az intima sérülése és a következményes lipid lerakódás fibroticus hyperplasiát okoz [138]. Más tanulmányok azt mutatják, hogy az irradiáció hatására endothelialis diszfunkció [139], fibrosist fokozó cytokin felszabadulás (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, PDGF, TGF- β) [140, 141], a nitrogén-oxid szintézis és felszabadulás zavara [142], illetve az endothelialis adhézis molekulák up-regulációja [143] következik be. A szív sugárkárosodásának kialakulásában szerepet játszik a kumulatív sugárdózis, az egy alkalommal leadott sugárterhelés, a besugárzott szív-volumen, valamint az, hogy a szív milyen közel fekszik a mellkasfalhoz [102, 144]. Az RT atherogen hatását támasztja alá az is, miszerint az általunk vizsgált betegcsoportban a sugárkezelték között szignifikánsan alacsonyabb mértékűnek találtuk a minimális perfúzió értéket az irradiációban nem részesültekkel szemben. Az irradiáció okozta koszorúsér betegség előfordulását és súlyosságát fokozzák a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok, úgymint a hypertonia, diabetes mellitus, dohányzás, hypercholesterinaemia, mely utóbbit a HL-esek között gyakori hypothyreosis is kedvezőtlenül befolyásol (a pajzsmirigy is beleesik a mantle mezőbe, sugárkárosodás éri, ami alulműködéshez vezethet [145]). A vizsgált betegek között nyugalmi perfúziózavar leginkább az inferior falon és a basalis szegmensekben fordult elő, mely érintett lehet mind a mantle, mind pedig a fordított Y mezőkben is. Vizsgálatunk során a hagyományos CV rizikófaktorok jelenléte nem mutatott összefüggést a pozitív DISA vizsgálati lelettel, ennek oka lehet az, hogy már kismértékű laboratóriumi eltérést is pozitívnak tekintettünk, valamint az, hogy a betegek effektív vérnyomáscsökkentő és vérsír csökkentő terápiában részesülnek. Aleman és mtsai munkássága is azt mutatta, hogy jól beállított hypertonia esetén az irradiációból eredő cardiovascularis kockázat nem nagyobb a kontrol populációhoz képest [137]. Glanzman és mtsai is azt tapasztalták, hogy amennyiben a hagyományos rizikófaktorok (dohányzás, diabetes mellitus, hypertonia, obesitas, hypercholesterinaemia) nincsenek jelen, úgy az irradiáció alkalmazása nem jelent fokozott

CV rizikót [145]. Ezek alapján ebben a betegcsoportban a hagyományos rizikófaktorok hatékony kezelése különösen nagy hangsúlyt kell, hogy kapjon. Hosszú távú követéses vizsgálatok adatai szerint a fokozott CV rizikó még 25 év után is kimutatható, és azoknál a betegeknél észlelhető magasabb kockázat, akik a lymphoma kezelésének idején 25 évnél fiatalabbak voltak [137, 146]. A sokáig jelen lévő és nehezen befolyásolható fokozott atherogén hajlamot bizonyítja Schömig és mtsainak felmérése, akik nagyszámú coronaria intervención és stent implantáción átesett beteg között vizsgálták az instent restenosis előfordulását a beavatkozást követően 6 hónappal végzett kontroll coronarográfia során. A betegeket három csoportra osztották aszerint, hogy lymphomás és mediastinalis irradiáción átesett, lymphomás és nem irradiált, nem lymphomás, nem irradiált betegek voltak-e. Azt tapasztalták, hogy a mediastinalis irradiáción átesettek körében az instent restenosis aránya több mint 80% volt, szemben a másik két csoporttal, ahol ez az arány 20% körül volt, mely felveti, hogy ebben a nagyrizikójú csoportban eleve gyógyszer-kibocsátó stent beültetése lehet szükséges [143]. A vizsgált 76 betegünk közül hatnál történt coronarográfia, 5 betegnél lett pozitív, és négyenél stent implantációt is végeztek, és bár nem történt recoronarográfia, egy betegnél feltételezhető az instent restenosis kialakulása. Ez a beteg a mediastinumot is érintő RT mellett anthracyclin tartalmú KT-ben is részesült, illetve a hagyományos CV rizikófaktorok tekintetében is a fokozott rizikójú csoportba tartozott (hypertonia, diabetes mellitus). Az ötödik betegnél coronaria bypass műtét történt. Mind az öt betegnél a megelőző DISA vizsgálat is pozitív lett.

Az irradiációs szív károsodást a hagyományos rizikófaktorok mellett az anthracyclin tartalmú kemoterápiás kezelés is súlyosbíthatja. Az anthracyclinek (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, stb) cardiotoxicus hatása jól ismert. Gyermekek kezelése során szerzett tapasztalatok azt mutatják, hogy a toxikus hatás összefüggésben van a kumulatív dózissal, felnőtteknél emellett a beteg életkora is szerepet játszik. Toxikus károsodásra felnőttek

esetében 480 mg/m^2 kumulatív dózis felett számíthatunk és 800 mg/m^2 fölött pedig biztosan bekövetkezik, a toxikus hatást a myoepithelium direkt károsodása okozza [137, 146, 147]. Ennek primer és szekunder prevenciójára jelenthet lehetőséget a szabadgyök-kötő dexrazoxone, azonban egyes szerzők szerint ez a kemoterápia hatékonyságát is mérsékli [137, 147]. Vizsgálatunk során egyértelmű anthracyclin toxicitásból eredő cardiomyopathiát, szívelégtelenséget nem találtunk, ennek oka döntően az lehet, hogy 400 mg/m^2 feletti kumulatív dózisú doxorubicin kezelést csak ritkán kaptak a betegek és inkább csak az „ABVD-érában”, 1998-tól, melynek szövődményei feltehetően később jelentkezhetnek, de ennek ismeretében a nagyobb CV kockázatú betegeknek a kevésbé toxikus farmorubicint adtuk. Az anthracyclin és az irradiáció által okozott myocardialis károsodás elkülönítése nem egyszerű. Az irradiáció okozta fibrosis restriktív cardiomyopathiát okozhat, mely echocardiográfia során súlyos diastoles diszfunkcióként észlelhető, azonban ez nem irradiáció-specifikus eltérés [148]. A vizsgált betegek között az echocardiográfiával észlelt diastoles diszfunkció előfordulása jelentős volt, több mint a betegek egyharmadát érintette, ugyanakkor a mellkasi irradiációban részesültek között több, mint 40%-ban, míg a mellkasi irradiációt nem kaptak között csak 26%-ban tapasztaltunk ilyen eltérést, mely különbség bár nem szignifikáns mértékű, de egyértelműen a mediastinalis sugárkezeléssel magyarázható. Az anthracyclin okozta cardiomyopathia systoles funkciózavarként manifesztálódik, melynek kimutatására alkalmas echocardiográfiás módszer a frakcionális rövidülés, illetve ennek változásának mérése [147]. Mivel a kezelés előtt ilyen vizsgálat nem történt, így ez irányú felmérést nem tudtunk végezni.

Ismert, hogy a HL kezelése sokféle CV szövődményhez vezethet. A nemzetközi felmérések és jelen vizsgálatunk is azt mutatja, hogy ezek az eltérések változó súlyosságúak, azonban soha sem elhanyagolhatók, hiszen rövid idő alatt is gyorsan progrediálhatnak [137, 143, 146]. A kutatások jelenleg a rizikó csökkentésén (primer és szekunder prevenció) túl azon is

folynak, hogy olyan diagnosztikai eljárást találjunk, mely a nagy rizikójú betegeket kiszűri ebből a fokozott kockázatú csoportból [137]. Az utóbbi évtizedekben alkalmazott érzékenyebb módszerek, mint a stressz echocardiográfia és a bal kamra funkció radionuklid vizsgálatai, valamint a koszorúsér meszesedés kimutatására alkalmas spirál CT-vel végzett mérések, továbbá ezen vizsgálatok kombinációi bár hatékony módszerek, de ebben az alkalmazásban eddig egyik sem hozott átütő sikert [149, 150, 151]. A DISA vizsgálat abban volt segítségre, hogy lehetőséget adott a metabolikus, valamint a perfúziós zavarból adódó mellkasi fájdalom elkülönítésére. Bár a macroangiopathiás és így intervencióra is alkalmas betegek nagy része DISA vizsgálattal is kiszűrhető, tény, hogy a módszer ezirányú érzékenységét a fizikai/kémiai terhelés alkalmazása növelné.

A cardiovascularis betegségek gyógyult HL-es betegek körében az élet minőségét és életkilátását egyaránt rontó súlyos rizikót jelentenek. Macroangiopathia esetén a coronaria intervenció, gyógyszer kibocsátó stent-implantáció, míg microangiopathia, metabolikus zavar esetén pedig az anyagcsere javítása (diétás, életmódbeli vezetés, a szénhidrát anyagcsere és a lipidprofil rendezése, trimetazidine adása) jön szóba. Újonnan felismert lymphomások kezelése során törekedni kell a rizikó adaptált kezelésre, a terápiás toxicitás csökkentésére, melyben segíthet az interim FDG PET/CT vizsgálat, valamint főként idősebb korban és előrehaladott stádiumú betegségben (várhatóan 6-8 ciklus ABVD, jelentős anthracyclin terhelés) a kezelés megkezdése előtt és szükség szerint közben is végzett echocardiográfias vizsgálat, melynek függvényében esetleg eleve a kevésbé cardiotoxicus EBVD (epirubicin) protokoll választható. Emellett fontos a betegoktatás, a hatékony vérnyomás, vércukor és koleszterin-szint kontroll, a társbetegségek kezelése.

5.4 Fogászati és parodontológiai státusz felmérése

Bár ma már az önálló RT a HL kezelése során háttérbe szorult, kiegészítő kezelésként még mindig jelentős szerepe van, illetve a korábban EF-RT-vel kezelt betegek késői szövődményeivel ma is számolnunk kell. Munkánk során az ebben a betegcsoportban viszonylag kevésbé vizsgált nyálmirigyek sugárkárosodásának késői szövődményeit elemeztük. A régebben gyakorta alkalmazott total nodal és a mantle-field RT érintette a nyaki nyirokcsomó régiókat, és ezzel együtt a submandibularis és sublingualis nyálmirigyeket, valamint a parotis egy részét is, a felső nyaki nyirokcsomó régiók érintett mezős besugárzása során ezek károsodásával pedig továbbra is számolni lehet [63, 110, 117, 152].

A caries képződés multikauzális folyamat, kialakulásában szerepet játszanak a táplálkozási szokások, a plakk mikroorganizmusai, a fogfelszín és egyéb etiológiai tényezők, melyek bizonyos idő elteltével fogszuvasodás kialakulásához vezetnek. A caries rizikófaktorai közé tartozik a cariogen kórokozók felszaporodása és a nyáltermelés kedvezőtlen mennyiségi és minőségi változása.

A xerostomia kialakulása a hypothyreosis mellett a felső nyaki sugárkezelés egyik leggyakoribb szövődménye. Háttérében az ionizáló sugárzásra fokozott mértékben érzékeny serosus nyálmirigyek és acinusok károsodása, valamint a fibrosis, atrophia kialakulása áll. A nyál mennyisége lecsökken, viszkozitása nő, és elektrolit tartalma is megváltozik, a mennyiségi és minőségi változások is kedveznek a cariogen flóra felszaporodásának. Fejnyaki tumoros betegek vizsgálata során Franzen és mtsai [153], valamint Someya és mtsai [152] is azt tapasztalták, hogy a nyáltermelés károsodása összefüggést mutat az alkalmazott kumulatív sugárdózissal. Míg 50-52 Gy összdózis alatt a nyáltermelés csökkenése reverzibilis lehet, 2 hónappal a kezelés után már javul és 18-24 hónap alatt teljesen helyre áll, addig 58-64 Gy összdózis fölött a károsodás mindenképpen irreverzibilis. HL kezelése során az RT kumulatív dózisa csak nagyon ritkán érte el a kritikus 50 Gy határt, így a nyálmirigyek tartós

károsodása ritka, melyet munkánk során is tapasztaltunk: bár szubjektív xerostomiáról a beteg mintegy 1/5-e beszámolt, ezt objektív módszerrel igazolni nem tudtuk. Az irradiáció során és után tapasztalt fokozott caries képződés régóta ismert. A cariogen szájlóra a *S. mutans*, *Lactobacillus* sps. és *C. albicans* felszaporodása miatt következik be. Keene és mtsai fej-nyak tumoros és HL-es betegek sugárkezelése során is megfigyelték, hogy már a kezelés kezdetén bekövetkezik a mikroorganizmusok kedvezőtlen felszaporodása és ezzel együtt a betegek követése során a fogászati státusz romlása is megfigyelhető [154, 155]. Az MD. Anderson Cancer Centerben már 1966 óta használnak prevencióra fluorid tartalmú fogkrémet már az irradiáció elkezdése előtt, a kezelés alatt és után is. Keene és mtsainak vizsgálata bár kis beteganyagon, de igazolta, hogy a prevenció hatására a leginkább cariogen *S. mutans* felszaporodása és caries képződés is szignifikánsan kisebb mértékű [154, 155]. Ez a vizsgálat a sugárkezelés során, és röviddel azt követően elemezte a szájlórát. Munkánk során azt tapasztaltuk, hogy bár a cariogen szájlóra és a parodontologiai index sem mutat szignifikáns eltérést az egyes vizsgálati csoportokban, az általános fogászati státusz mégis a nyaki irradiációban részesült betegek körében a legrosszabb és az eltérés szignifikáns mértékű a kontroll csoporthoz képest. Ez arra enged következtetni, hogy bár a nyáltermelés kedvezőtlen változása és a cariogen flóra felszaporodása is reverzibilis folyamat, a kezelés során kialakult károsodások összessége hosszú távon mégis szignifikáns mértékben rontja a HL-es betegek fogászati állapotát, melyben jelentős szerepe lehet az irradiációnak.

A HL-es betegek között a patogén kórokozók felszaporodására, opportunistá fertőzések kialakulására nagyobb a hajlam, melynek hátterében az alapbetegségből adódó csökkent celluláris immunválasz mellett az erélyes immunszuppresszív kezelés, a következményes neutropenia is állhat. Figyelmet érdemel ugyanakkor egy finn munkacsoport megfigyelése, miszerint bizonyos citosztatikumok (methotrexat, doxorubicin) csökkentik a *S. mutans* és a *Lactobacillus*ok számát az antitumor kezelés során [156]. Hosszú távú követéses vizsgálat

azonban nem történt. Az irradiáció a fokozott caries rizikó mellett a fogmeder destrukciójához, osteoradionecrosishoz is vezethet, mely főként a rosszabb vérellátású mandibulában alakulhat ki. Ez a komplikáció megelőzhető a menthetetlen fogak kezelés előtti eltávolításával, mely a fogászati szűrővizsgálat fontosságát támasztja alá [157].

A fej-nyaki régió sugárkezelése egyértelműen kedvezőtlen hatású a nyáltermelésre és a szájfylórára, mely fokozott caries képződési rizikót jelent. Ez a daganatos betegek esetében a kezelés során, esetleges relapszusok ismételt terápiájakor súlyos fertőzési forrást jelenthet, a xerostomia hosszabb-rövidebb időre, a fogászati és parodontológiai státusz romlása pedig akár élethosszig is ronthatja a beteg életminőségét. Így tehát fontos a fokozott szájhigiénia, a rendszeres fogászati ellenőrzés fontosságának hangsúlyozása, mely az irradiációs mezőben kialakuló szekunder tumorok (szájüregi, fej-nyaki) korai felismerésében is segítségünkre lehet.

A Hodgkin lymphoma az orvostudomány egyik sikertörténete. A folyamatosan bővülő ismeretanyag a kezelési eredmények javulásához vezet, így egyre több beteg gyógyulhat meg. Ugyanakkor a kezelés befejezésével a betegek követése nem érhet véget, gondozásuk élethosszig tart, hiszen a késői kezelési szövődmények korai felismerése a betegek életkilátásainak és életminőségének további javulását hozhatja.

6. Összefoglalás- új megállapítások

1. DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján diagnosztizált és kezelt 163 HL-es betegek klinikai sajátosságainak vizsgálata során megállapítottam, hogy régiókban a betegek között a nemzetközi tapasztalattól eltérően enyhe női dominancia van, többségük még előrehaladott stádiumban került felismerésre, és, hogy az összes beteg között továbbra is az MC szövettani altípus a leggyakoribb. Megfigyeltem, hogy az ABVD kemoterápia használata javította a teljes és eseménymentes túlélést, a túlélési adatok pedig nem mutatnak eltérést a nemzetközi eredményektől.
2. Myasthenia gravis, Basedow-kór és Hodgkin lymphoma ritka társulását vizsgálva megállapítottam, hogy betegünknel genetikai hajlamosító tényező felvethető.
3. Elsőként végeztem összehasonlító felmérést Magyarországon a cHL és az NLPHL klinikai jellemzőirő két centrum 563 HL betegét áttekintve. Megfigyeltem, hogy az NLPHL gyakorisága hazánkban kissé elmarad a nemzetközi adatoktól, ugyanakkor ezeknek a betegeknek a teljes és eseménymentes túlélése vizsgálatom alapján megfelel a nemzetközi eredményeknek. A betegség ritkasága és kedvező klinikuma miatt a pontos szövettani diagnózis kiemelt fontosságú.
4. DISA technikával elsőként vizsgáltam HL-es betegek myocardialis károsodását. Megállapítottam, hogy a mellkasi irradiáció szignifikánsan csökkentette a minimális perfúziós értéket, illetve, hogy a mellkasi panaszokkal bíró betegeknél az inferoapicalis és anteroseptalis régiókban a myocardialis perfúzió szignifikánsan alacsonyabb volt, mely a kezelés késői cardialis mellékhatásait igazolja.
5. Elsőként vizsgáltam a tartós remisszóban lévő HL-es betegek fogászati státusát, mely során megállapítottam, hogy a nyaki nyirokcsomókat érintő sugárkezelésben részesült HL-es betegek általános fogászati státusa szignifikánsan rosszabb a kontroll csoporténál, ami a nyáltermelés mennyiségi és minőségi változásával magyarázható.

7. Irodalomjegyzék

7.1 Hivatkozások listája

Irodalomjegyzék

1. Hodgkin T: On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med Chirurg Trans 1832; 17: 68-114.
2. Wilks S: Cases with enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. Guys Hosp Rep 1865; 11: 57.
3. Langhans T: Das maligne lymphosarkoma (Pseudoleukämie). Virchow's Archiv f path Anat 1872; 54: 509-537.
4. Greenfield WS: Specimens illustrative of the pathology of lymphadenoma and leucocythemia. Tans Path Soc London 1878; 29: 272-304.
5. Sternberg C: Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des Lymphatischen Apparates. Ztschr Heilk 1898; 19: 21-90.
6. 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.
7. Jackson HL, Parker F: Hodgkin's disease and allied disorders. New York: Oxford University Press 1947.
8. Lukes RJ, Butler JJ: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26: 1063-1083.
9. 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.
10. 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.

11. Kanzer H, Küppers R, Hansmann ML et al: 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.
12. Küppers R: Molecular biology of Hodgkin's lymphoma. Adv Cancer Res 2002; 84: 277-312.
13. 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.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al: WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. Fourth edition. WHO Press, 2008.
15. Jaffe ES, Wyndham HW: Grey zone, synchronous, and metachronous lymphomas: diseases at the interface of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. In: Mauch PM, Armitage JO, Harris NL: Non-Hodgkin lymphoma. 3rd Revised Edition, Lippinkot Williams and Wilkins, 2003; pp: 69-80.
16. Mani H, Jaffe ES: Hodgkin lymphoma: An update on its biology with new insights into classification. Clin Lymph Myeloma 2009; 3: 206-216.
17. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al: Cancer incidence in five continents. Vol VI. IARC. Lyon, 1992
18. Glaser SL, Jarret RF: The epidemiology of Hodgkin's disease. In Diehl V (ed) Baillieres Clin Hematol 1996; 9: 401-416.
19. István L, Giczy S: A Hodgkin-kór epidemiológiája. Orv Hetil 1979; 120: 319-324.

20. Berényi E, Szegedi Gy, Szabó K és mtsai: Reprezentatív epidemiológiai és klinikopatológiai felmérés Hodgkin-kórban. *Orv Hetil* 1989; 130: 869-874.
21. Illés Á, Keresztes K, Miltényi Zs, és mtsa: A Hodgkin-kór hazai epidemiológiai és kezelési adatai (A Hodgkin-kór Munkacsoport beszámolója). *Hemat Transzf* 2004; 37: 153-163.
22. Nogová L, Rudiger T, Engert A: Biology, clinical course and management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Hematology* 2006; 1: 266-272.
23. MacMahon B: Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1189-1191.
24. 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.
25. Correa P, O'Connor GT: Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1971; 8: 192-201.
26. Mack TM, Cozen W, Shibata DK et al: Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Eng J Med* 1995; 332: 413-418.
27. 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.
28. 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.
29. Gaidano G, Hauptschein RS, Parsa NZ et al: Deletions involving two distinct regions of 6q in B-cell non Hodgkin lymphoma. *Blood* 1992; 80: 1781-1787.

30. Joos S, Kupper M, Ohl S et al: Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD30+ Hodgkin cells. *Cancer Res* 2000; 60: 549-552.
31. Kupper M, Joos S, von Bonin F et al: MDM2 gene amplification and lack of p53 point mutations in Hodgkin and Reed-Sternberg cells: results from single-cell polymerase chain reaction and molecular cytogenic studies. *Br J Haematol* 2001; 112: 768-775.
32. Joos S, Menz CK, Wrobel G et al: Classical Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy number gains of the short arm of chromosome 2. *Blood* 2002; 99: 1381-1387.
33. Martin-Subero JI, Gesk S, Harder L et al: Recurrent involvement of the REL and BCL11A loci in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99: 1474-1477.
34. Küppers R, Klein U, Schwering I et al: Identification of Hodgkin and Reed-Sternberg cell-specific genes by gene expression profiling. *J Clin Invest* 2003; 111: 529-537.
35. Lyter DW, Bryant J, Thackery R et al: Incidence of human immunodeficiency virus-related and nonrelated malignancies in a large cohort of homosexual men. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2540-2546.
36. Hessol NA, Katz MH, Liu JY et al: Increased incidence of Hodgkin's disease in homosexual men with HIV infection. *Ann Int Med* 1992; 117: 309-311.
37. Rowlings PA, Curtis RE, Pasweg JR et al: Increased incidence of Hodgkin's disease after allogenic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3122-3127.
38. 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.
39. Jarret RF: Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 (1. suppl): 23-29.
40. Re D, Küppers R, Diehl V: Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6379-6386.

41. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L et al: Hodgkin's lymphoma. The pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002; 55: 162-176.
42. Stein H, Marafioti T, Foss HD et al: Down regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* 2001; 97: 496-501.
43. Busslinger M: Transcriptional control of early B cell development. *Ann Rev Immunol* 2004; 22: 55-79.
44. Mathas S, Janz M, Hummel F et al: Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin's lymphoma. *Nat Immunol* 2006; 7(2): 207-215.
45. Jundt F, Anagnostopoulos I, Förster R et al: Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2002; 99(9): 3398-3403.
46. Mathas S: The pathogenesis of classical Hodgkin's lymphoma: A model for B-cell plasticity. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 787-804.
47. Jungnickel B, Staratschek-Jox A, Brauninger A et al: Clonal deleterious mutations in the IkappaBalpha gene in the malignant cells in Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2000; 191: 395-402.
48. Thomas RK, Kellenborn A, Wickenhauser C et al: Constitutive expression of c-FLIP in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol* 2002; 160: 1521-1528.
49. Mathas S, Lietz A, Anagnostopoulos I et al: c-Flip mediates resistance of Hodgkin/Reed-Sternberg cells to death receptor-induced apoptosis. *J Exp Med* 2004; 199: 1041-1052.
50. Kashkar H, Haefs C, Shin H et al: XIAP-mediated caspase inhibition in Hodgkin's lymphoma-derived B cells. *J Exp Med* 2003; 198: 341-347.

51. Caldwell RG, Wilson JB, Anderson SJ et al: Epstein-Barr virus LMP2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity* 1998; 9: 405-411.
52. Casola S, Otipoby KL, Alimzhanov M et al: B cell receptor signal strength determines B cell fate. *Nat Immunol* 2004; 5: 317-327.
53. Skinnider Bf, Elia AJ, Gascoyne RD et al: Interleukin 13 and interleukin 13 receptor are frequently expressed by Hodgkin és Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001; 97: 250-255.
54. Su CC, Chiu HH, Chang CC et al: CD30 is involved in inhibition of T-cell proliferation by Hodgkin's Reed-Sternberg cells. *Cancer Res* 2004; 64: 2148-2152.
55. Cerbone A, Gloghini A, Gruss HJ et al: CD40 ligand is constitutively expressed in a subset of T cell lymphomas and on the microenvironmental reactive T cells of follicular lymphomas and Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1995; 147: 912-922.
56. Kaplan HS: Hodgkin's disease. Harvard University Press, Cambridge. 1980; pp: 117-145.
57. Chakravarty E, Genovese MC: Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 35-43.
58. Connors JM: Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; 15: 124-128.
59. Diehl LF, Hopper KD, Giguere J et al: The pattern of intrathoracic Hodgkin's disease assessed by computed tomography. *J Clin Oncol* 1991; 9: 438-443.
60. Rosenberg SA, Kaplan HS: Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1225-1231.
61. Illés Á, Nemes Z: Hodgkin-lymphoma. In: Matolcsy A, Udvardy M, Kopper L: Hematológiai betegségek atlasza. Medicina, Budapest 2006; pp: 337-346.

62. Lehoczky D, Rák K: Hodgkin-lymphoma (lymphogranulomatosis). In: Lehoczky D, Rák K: Klinikai hematológia. Medicina, Budapest 2006; pp: 315-324.
63. Illés Á, Udvardy M, Ésik O és mtsa: A Hodgkin-kór. In: Lehoczky D: Hematológiai betegségek kezelésének módszertana. Documed, Budapest 2004; pp: 133-140.
64. 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(24): 3746-3752.
65. Poulou LS, Karianakis G, Ziakas PD: FDG PET scan strategies and long-term outcomes after first-line therapy in Hodgkin's disease. E J Radiol 2009; 70: 499-506.
66. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971; 31: 1860-1861.
67. 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.
68. 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(1): 47-56.
69. Hasenclever D, Diehl V.: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Eng J Med 1998; 339: 1506-1514.
70. Kaplan HS: Role of intensive radiotherapy in the management of Hodgkin's disease. Cancer 1966; 19: 356-367.
71. Mauch PM: Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. Blood 1994; 83: 318-329.

72. Kuhn E, Stefantis K, Dérczy K: Második rosszindulatú daganat kifejlődése kezelt Hodgkin-kóros betegekben. Orv Hetil 1990; 131: 739-742.
73. Várady E, Molnár Zs, Schneider T és mtsa: Malignus lymphoma miatt kezelt betegek második malignus betegsége. Orv Hetil 1995; 136: 2323-2328.
74. Müller RP, Eich HT: Dose and field size, the GSHG experience. Haematol 2007; suppl5: 18.
75. Goda JS, Tsang RW: Involved field radiotherapy for limited stage Hodgkin lymphoma: balancing treatment efficacy against long-term toxicities. Hemat Oncol 2009; 27: 115-122.
76. DeVita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med 1970; 73: 881-895.
77. Host H, Abrahamsen AF: Combination chemotherapy with cyclophosphamid, vinblastine, procarbazine, and prednisolone in the treatment of malignant lymphomas. Scand J Haematol 1973; 10: 170-176.
78. Berényi E: Kombinált cytostaticus terapia alkalmazása a Hodgkin-kór késői stádiumaiban. Orv Hetil 1975; 116: 2931-2935.
79. Iványi J, Kiss A, Telek B és mtsai: Hodgkin-kóros betegek kezelésével szerzett tapasztalataink (1975-1986). Orv Hetil 1988; 129: 339-346.
80. Cooper DL, DeVita VT Jr: Hodgkin's disease: current therapy and controversies. Adv in Oncol 1994; 10: 17-24.
81. Ujj Gy, Telek B, Kiss A és mtsa: Másodlagos acut leukaemia Hodgkin-kórban. Orv Hetil 1992; 133: 2365-2368.
82. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S et al: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer 1975; 36: 252-259.

83. Satoro A, Bonadonna G, Valagussa P et al: Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 27-37.
84. Callenos GP, Anderson JR, Propert KJ et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Eng J Med* 1992; 327: 1478-1484.
85. Molnár Zs, Fleischmann T: Előrehaladott stádiumú Hodgkin-kóros betegek összehasonlító kezelése COPP, illetve ABVD gyógyszerkombinációval. *Orv Hetil* 1992; 133: 1561-1563.
86. Diehl V, Thomas RK, Re D: Part II: Hodgkin's lymphoma- diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5: 19-26.
87. Illés Á, Udvardy M, Molnár Zs: Az előrehaladott Hodgkin-kór elsődleges kezelése. *Orv Hetil* 2005; 5: 195-202.
88. Eich HT, Muller RP, Ansen S et al: New therapeutic strategies for Hodgkin lymphoma in cooperation of radiation oncology and medical oncology. *Rontgenpraxis* 2003; 55(3): 114-124.
89. Klimm B, Engert A: Combined modality treatment of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; 15: 143-149.
90. Seam P, Janik JE, Longo LD et al: Role of chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; 15: 150-154.
91. Yahalom J: Role of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; 15: 155-160.
92. Qudus F, Armitage JO: Salvage therapy for Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; 15: 161-163.

93. Sureda A: HSCT for Hodgkin's lymphoma in adults. In: Haematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT Handbook. 5th Edition, Geneva, EBMT and ESH, 2008. pp: 454-463.
94. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al: Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 4285-4289.
95. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al: Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: Long-term results of a phase-II trial by German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 1: 109-111.
96. Younes A, Fayad LY, Goy A et al: Results of rituximab plus ABVD in 65 newly diagnosed patients with classical Hodgkin lymphoma: Improvement of event free survival (EFS) in all international prognostic score (IPS) groups [abstract]. *Blood* 2006; 108: 2742.
97. Younes A, Fayad LY, Goy A et al: Phase-II study of rituximab plus ABVD for the treatment of newly diagnosed patients with advanced stage classical Hodgkin lymphoma (HL). *Hematology* 2007; suppl5: 33.
98. Ambinder RF, Jones RJ, Matsui W: Hodgkin's lymphoma (HL): evidence for a cancer stem cell and therapeutic implications. *Hematology* 2007; suppl5: 12.
99. Bartlett NL: Modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 408-414.
100. Trelle S, Sezer O, Naumann R et al: Bortezomib in combination with dexamethasone for patients with relapsed Hodgkin's lymphoma: results of a prematurely closed phase II study (NCT00148018). *Haematologica* 2007; 92: 568-569.
101. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW et al: Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3431-3439.

102. Miltényi Zs, Keresztes K, Garai I et al: Radiation-induced coronary artery disease in Hodgkin's disease. *Cardiovasc Radiat Med* 2004; 5: 38-43.
103. King V, Constine LS, Clark D et al: Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 881-889.
104. Khoo Vs, Liew KH, Crennan EC et al: Thyroid dysfunction after mantle irradiation of Hodgkin's disease patients. *Australian Radiol* 1998; 42: 52-57.
105. Cella D: Factors influencing quality of life in cancer patients: fatigue and anemia. *Semin Oncol* 1998; 25: 43-46.
106. Varga Gy és mtsai: Hodgkin-kór (HL). *Magy Belorv Arch* 1998; 2 suppl., 80-81.
107. Bangerter M, Moog F, Buchmann I et al: Whole body FDG PET for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9: 1117-1122.
108. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86: 266-273.
109. Molnár Zs, Ésik O, Illés Á: Korai stádiumú Hodgkin-kór elsődleges kezelése. *Orv Hetil* 2005; 2: 57-61.
110. Küppers R, Yahalom J, Josting A: Advances in Biology, Diagnostics, and Treatment of Hodgkin's Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 66-76.
111. Crump M: Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hemat Educ Program* 2008; pp: 326-339.
112. Yung L, Linch D: Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003; 361: 943-951.
113. Noordijk EM, Thomas JF, Ferme C: First results of: The EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S), 561s: 6506.

114. Connors JM: Controversy I: Do we need radiotherapy in early Hodgkin lymphoma? (Cos) Ann Hematol 2008; Supp4: 82.
115. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Eng J Med 2003; 348: 2386-2395.
116. Horning SJ, Hoppe RT, Breslinn S: Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of prospective clinical trial. J Clin Oncol 2002; 20: 630-637.
117. Illés Á: A Hodgkin-kór kezelésében a több (kinek) jobb? Magy Onkol 2004; 2: 157-161.
118. Lee AI, LaCasce AS: Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Oncologist 2009; 14: 739-751.
119. Nogová L, Rudiger T, Engert A: Biology, clinical course and management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Hematology 2006; pp: 266-272.
120. 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.
121. Harris NL: The many faces of Hodgkin's disease around the world: What have we learned from its pathology? Ann Oncol 1998; 9(5): S45-S56.
122. Hicks J, Flaitz C: Progressive transformation of germinal centers: review of histopathologic and clinical features. Int J Ped Otorhinolar 2002; 65: 195-202.
123. Boudová L, Torlakovic E, Delabie J et al: Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. Blood 2003; 102(10): 3753-3758.

124. Pajor L: Hodgkin lymphomák: a patogenezis és a patomorfológia mai értelmezése. *Orv Hetil* 2002; 143(13): 651-661.
125. Dogan A, Burke JS, Goteri G et al: Micronodular T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma of the spleen. Histology, immunphenotype and differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003, 27: 903-911.
126. Fan Z, Natkunam Y, Bair E et al: Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin-lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(10): 1346-1356.
127. Diehl V, Engert A, Re D: New strategies for the treatment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 897-914.
128. Hutchings M, Loft A, Hansen M: Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake. *Hematol Oncol* 2006; 24: 146-150.
129. Wirth A, Yuen K, Barton M: Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer* 2005; 104: 1221-1229.
130. Nogova L, Reineke T, Eich HT: Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16: 1683-1687.
131. Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D: European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer* 2002; 94: 1731-1738.

132. Wickert RS, Weisenburger DD, Tierens A et al: Clonal relationship between lymphocytic predominance Hodgkin's disease and concurrent or subsequent large-cell lymphoma of B lineage. *Blood* 1995; 86: 2312-2320.
133. Greiner TC, Gascoyne RD, Anderson ME et al: Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease associated with large-cell lymphoma: analysis of Ig gene rearrangements by V-J polymerase chain reaction. *Blood* 1996; 88: 657-666.
134. Mittal BB, Nalesnik M: Composite lymphoma (Hodgkin's and non-Hodgkin's) of the spleen in a previously untreated patient. *Acta Hematol* 1986; 76: 29-32.
135. Sundeen JT, Cossman J, Jaffe ES: Lymphocyte predominant Hodgkin's disease nodular subtype with coexistent 'large cell lymphoma'. Histological progression or composite malignancy? *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 599-606.
136. Huang JZ, Weisenburger DD, Vose JM et al: Diffuse large B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a report of 21 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Leuk Lymph* 2004; 45: 1551-1557.
137. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML et al: Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109(5) 1878-1886.
138. Gold H: Production of arteriosclerosis in the rat. Effect of x-ray and high-fat diet. *Arch Pathol* 1961; 71: 268-273.
139. Fajardo LF: The unique physiology of endothelial cells and its implications in radiobiology. *Front Radiat Ther Oncol* 1989; 23: 96-112.
140. Kruse JJ, Zurcher C, Strootman EG et al: Structural changes in the auricles of the heart after local ionizing irradiation. *Radiother Oncol* 2001; 58: 303-311.
141. Gyenes G: Radiation induced ischemic heart disease in breast cancer. *Acta Oncol* 1998; 37: 241-246.

142. Sugihara T, Hattori Y, Yamamoto Y et al: Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation. *Circulation* 1999; 10: 635-641.
143. Schömig K, Ndrepepa G, Mehilli J et al: Thoracic radiotherapy in patients with lymphoma and restenosis after coronary stent placement. *Catheter Cardiovasc Intervent* 2007; 70: 359-365.
144. Garling B, Gottliener J, Borer JS: Cardiovascular complications of the treatment of Hodgkin's disease. In: Lacher JS, Redman JS, editors. *Hodgkin's disease: the consequences of survival*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990; pp: 267-295.
145. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R et al: Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1998; 46: 51-62.
146. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P et al: Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: A collaborative British Cohort Study. *J Nat Cancer Inst* 2007; 99: 206-214.
147. Hequet O, Le QH, Moullet I et al: Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1864-1871.
148. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD et al: Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3634-3636.
149. Suzuki J, Yanagisawa A, Shigeyama T et al: Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiocardiology. *Angiology* 1999; 50(1): 37-45.
150. Heindenreich PA, Schnittger I, Strauss HW et al: Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 43-49.

151. Apter S, Shemesh J, Raanini P et al: Cardiovascular calcifications after radiation therapy for Hodgkin lymphoma: computed tomography detection and clinical correlation. *Coron Artery Dis* 2006; 17(2): 145-151.
152. Someya M, Sakata K, Nagakura H et al: The changes in irradiated salivary gland function of patients with head and neck tumors treated with radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33(7): 336-340.
153. Franzen L, Funegard U, Erickson T et al: Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in head and neck: A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer* 1992; 28: 457-462.
154. Keen HJ, Fleming TJ: Prevalence of caries-associated microflora after radiotherapy in patient with cancer of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 421-426.
155. Keen HJ, Fleming TJ, Toth BB: Cariogenic microflora in patients with Hodgkin's disease before and after mantle field radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 577-581.
156. Meurman JH, Laine P, Murtomaa H et al: Effect of antiseptic mouthwashes on some clinical and microbiological findings in the mouths of lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *J Clin Periodontol* 1991; 18(8): 587-591.
157. Bras J, de Jonge HK, van Merkesreyn JP: Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 244-250.

7.2 A PhD munka alapjául szolgáló közlemények listája

1. **Simon Zs**, Keresztes K, Miltényi Zs, Ress Zs, Váróczy L, Vadász Gy, Gergely L, Illés Á: Hodgkin lymphomás betegek kezelése során szerzett tapasztalataink az utóbbi évtizedben. Orv Hetil 2007;148(15): 675-682.
2. **Simon Zs**, Ress Zs, Gáll K, Ivancsó B, Szabó J, Tar I, Illés Á: Nyaki irradiáció hatása a parodontológiai statusra és a cariogen flórára Hodgkin-lymphomás betegekben. Hemat Transzf 2007; 40(4): 353-358.
3. **Simon Zs**, Tarr T, Tóth L, Szűcs G, Illés A: Cutaneus vasculitis as an initiating paraneoplastic symptom in Hodgkin lymphoma. Rheumatol Int 2008; 28: 719-723
IF:1.327
4. **Simon Zs**, Molnár Zs, Tóth E, Keresztes K, Várady E, Schneider T, Deák B, Rosta A, Illés Á: A nodularis lymphocytá predomináns Hodgkin lymphoma klinikai jellemzői két hazai centrum adatai alapján. Hemat Transzf 2008; 41(2): 83-94.
- 5/a **Simon Zs**, Garai I, Végh J, Miltényi Zs, Varga J, Szabados L, Galuska L, Illés Á: Késői myocardialis károsodás vizsgálata Hodgkin lymphomás betegekben echocardiográfiával és dual izotóp F-18 FDG és Tc-99m MIBI SPECT-el. Cardiol Hungar 2008; 38: 328-335.
- 5/b **Simon Zs**, Garai I, Végh J, Miltényi Zs, Varga J, Szabados L, Galuska L, Illés Á: Myocardial lesions in long term survivors of Hodgkin disease; an echocardiographic and dual isotope F-18 FDG/Tc-99m MIBI SPECT study. Cardiol Hungar 2008; 38: 336-343.
6. Illés Á, **Simon Zs**, Miltényi Zs, Rosta A, Tóth E, Molnár Zs: Nodular lymphocyte predominant Hodgkin-lymphoma (NLPHL)- clinicopathological features based on the data of two Hungarian lymphoma-centers in the last decade. Pathol Oncol Res 2008; 14: 411-421. **IF 1.272**

7. **Simon Z**, Ress Z, Toldi J, Trauninger A, Miltenyi Z, Illes A: Rare association of Hodgkin lymphoma, Graves' disease and myasthenia gravis complicated by post-irradiation neurofibrosarcoma. Coincidence or genetic susceptibility? Int J Hematol 2009; 89: 523-528 **IF: 1.295**

7.3 Egyéb közlemények listája

8. **Simon Zs**, Vadász Gy, Csípő I, Aleksza M, Sipka S, Illés Á: Plazmasejt dyscrasiák laboratóriumi diagnosztikai lehetőségei. Klin Kisérll Lab Med 2003; 30: 55-59
9. Vadász Gy, **Simon Zs**, Miltényi Zs, Csípő I, Pálóczi K, Illés Á: IgD myeloma. Magy Belorv Arch 2003; 56: 40-42.
10. **Simon Zs**, Vadász Gy, Csipő I, Illés Á: Myeloma multiplex biklonalis megjelenési formája. Magy Belorv Arch 2004; 57: 93-95.
11. **Simon Zs**, Csípő I, Sipka S, Illés Á: Laboratoriumunk monoklonális gammopathiás anyagának elemzése különös tekintettel a MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) esetekre. Hemat Transzf 2005; 38: 5-14.
12. Váróczy L, Keresztes K, Gergely L, Illés K, Takács M, Horányi M, Miltényi Zs, **Simon Zs**, Illés Á: Hepatitisvírus infekciók gyakorisága és autoimmun jelenségek non-Hodgkin lymphomás betegeknél. Magy Belorv Arch 2005; 58: 11-15.
13. Miltényi Zs, Székely Gy, Keresztes K, Végh J, Váróczy L, **Simon Zs**, Gergely L, Illés Á: Gyógyult Hodgkin-lymphomás betegek kezelésének késői szövődményei. Magy Belorv Arch 2005; 58: 25-31.
14. Miltényi Zs, Székely Gy, **Simon Zs**, Keresztes K, Illés Á: Arteria carotis eltérések kezelt Hodgkin lymphomás betegek között. Magy Onkol 2005; 49: 343-347.
15. Dankó A, Váróczy L, **Simon Zs**, Gergely L, Illés Á: Idős malignus lymphomás betegek kezelésével szerzett tapasztalataink. Hemat Transzf 2005; 38: 239-246.

16. **Simon Zs**, Csipo I, Gergely L, Sipka S, Illes A: Investigation of monoclonal gammopathy from the data in a single center, especially for MGUS. Clin Lab Haematol 2006; 28: 164-169. **IF: 0.921**
17. Keresztes K, **Simon Zs**, Szöllősi Z, Nemes Z, Tárkányi I, Illés Á: Eosinophil és hizósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata Hodgkin-lymphomás betegek szövettani mintáiban. Hemat Transzf 2006; 39: 55-61.
18. **Simon Zs**, Tarr T, Gergely L, Kiss E, Illés Á: Szisztémás lupus erythematosus és társuló diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma eredményes Rituximab-CHOP kezelése. Magy Rheumatol 2007; 48: 106-110.
19. Miltényi Zs, **Simon Zs**, Illés Á: Fatigue in Hodgkin's lymphoma patients. Hemat Transzf, 2007; 40: 241-247.
20. **Simon Z**, Kiss E, Gergely L, Ress Z, Tarr T, Illes A: Successful Rituximab-CHOP treatment of systemic lupus erythematosus associated with diffuse large B-cell lymphoma. Rheumatol Intern 2007; 28(2): 179-183. **IF: 1.27**
21. Varoczy L, Illes A, Gergely L, L, **Simon Z**, Bassam A, Krenacs L: Uncommon lymphadenopathies of immunopathogenesis can be misinterpreted as malignant diseases. Rheumatol Int 2007; 27(8): 753-757. **IF: 1.27**
22. Varoczy L, Danko A, **Simon Z**, Gergely L, Illes A: Malignant lymphomas in the elderly: A single institute experience highlights future directions. Arch Gerontol Geriatr 2007; 45(1): 43-53. **IF: 1.136**
23. Keresztes K, Szöllősi Z, **Simon Z**, Tárkányi I, Nemes Z, Illes A: Retrospective analysis of the prognostic role of tissue eosinophil and mast cells in patients with Hodgkin's lymphoma. Pathol Oncol Res 2007; 13(3): 237-242. **IF: 1.272**
24. Váróczy L, Gergely L, **Simon Zs**, Ress Zs, Miltényi Zs, Illés Á: Primary extranodal lymphomas in our practice. Hemat Transzfuziol, 2007, 40: 231-235.

25. Székely Gy, Miltényi Zs, **Simon Zs**, Gyarmati J, Gergely L, Mezey G, Bognár L, Illés Á: Collected experiences with epidural malignant lymphomas of the spinal canal and their treatment. Spinal Cord 2008; 46(4): 278-281. **IF 2.071**
26. Müller J, Molnár Zs, Illés Á, Csóka M, Jakab Zs, Deák B, Schneider T, Várady E, Rosta A, **Simon Zs**, Keresztes K, Gergely L, Kovács G: Hodgkin kór adolescens korban. Hol érdemes kezelni: felnőtt vagy gyermek intézményben?? Orv Hetil 2008; 149 (47): 2221-2227.
27. Molnar Zs, Miltenyi Zs, Keresztes K, Borbenyi Z, Marton I, Deak B, Galuska L, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, **Simon Zs**, Illes A: The long-term follow-up also verifies the great posttreatment predictive value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma patients. Rev Med Farm 2009; 55: 42-45.
28. Molnar Zs, **Simon Zs**, Borbenyi Z, Deak B., Galuska L, Keresztes K, Miltenyi Zs, Marton I, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, Illes A: Az FDG-PET prognosztikai értéke Hodgkin-lymphomás betegek követésében – hosszú távú eredményeink. Orv Hetil 2009; 150: 2133-2138.
29. Sipka S, Fekete A, Sipka S jr, Kun Cs, **Simon Zs**, Keresztes T, Szentmiklósi J, Illés Á: Effect of L-glutamine on the chemiluminescence of human peripheral neutrophils stimulated by calcium ionophore. Its relevance in vivo. Inflamm Res közlésre elfogadva **IF: 1.485**
30. Molnar Zs, **Simon Zs**, Borbenyi Z, Deak B, Galuska L, Keresztes K, Miltenyi Zs, Marton I, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, Illes A: Prognostic value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma for posttreatment evaluation. Long-term follow-up results. Neoplasma közlésre elfogadva **IF: 1.179**

31. Miltényi Zs, **Simon Zs**, Payer E, Váróczy L, Gergely L, Illés Á: Refrakter és relabált Hodgkin-lymphomás betegeink kezelésével szerzett tapasztalataink. Orv Hetil 2010; 151 (5): 172–178.
32. Miltényi Zs, **Simon Zs**, Illés Á: Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients Tumori közlésre elfogadva **IF: 0.79**

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni hálámat Prof. Dr. Szegedi Gyulának, hogy felvett a III. sz. Belgyógyászati Klinikára. Szeretnék köszönetet mondani a Klinika jelenlegi és korábbi igazgatójának: Prof. Dr. Zeher Margitnak és Prof. Dr. Bakó Gyulának, hogy támogattak munkámban.

Külön köszönöm témavezetőmnek, Dr. Illés Árpádnak, hogy figyelmemet a hematoonkológia és azon belül is a Hodgkin lymphoma felé irányította, és hogy nem lankadó figyelemmel, precízséggel nevelt, nevel jobb orvossá, kutatóvá. Eredményorientált szemléletmódja munkám során mindig ösztönző volt.

Cikkeim, előadásaim társszerzőinek, valamint a hematoonkológiai munkacsoport minden tagjának, de főként Dr. Miltényi Zsófiának, Dr. Végh Juditnak és Dr. Garai Ildikónak köszönöm a kutatásaimhoz nyújtott segítséget.

A statisztikai számításokhoz nyújtott segítségért Dr. Varga Józsefnek és Hodosi Katalinnak tartozom hálával.

Szeretnék köszönetet mondani családomnak és barátaimnak is, hogy mellettem álltak.