

SZENT ISTVÁN EGYETEM
Állatorvos-tudományi Kar
Belgyógyászati Tanszék és Klinika

**Lymphomás kutyák csontvelő-vizsgálati eredményeinek összefüggései a betegek klinikai
és kórszövettani leleteivel**

Készítette: Mucsi-Besze Anna Mária

Témavezető: Dr. Vajdovich Péter (egyetemi docens, Ph.D., Belgyógyászati Tanszék és
Klinika)

Budapest

2010.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3.
2. Irodalmi áttekintés	3.
2. 1. A lymphoma	3.
2. 2. Diagnózis és szövettani vizsgálat	5.
2. 3. A szövettani típus meghatározása.....	7.
2. 4. Differenciál diagnózis.....	9.
2. 5. Gyógykezelés.....	10.
2. 6. Prognózis	11.
2. 7. A csontvelő és a vér elváltozásai lymphomában	12.
2. 7. 1. Az egészséges csontvelő és vér.....	12.
2. 7. 2. Elváltozások lymphomában	20.
3. Anyag és módszer.....	21.
3. 1. Beteganyag	21.
3. 2. Vizsgálati módszerek.....	24.
3. 3. Statisztikai vizsgálatok	26.
4. Eredmények	27.
4. 1. Pearson-féle korreláció-analízis.....	27.
4. 2. Student-féle kétmintás, kétszélű, nem egyenlő varianciájú t-próba	34.
5. Megbeszélés	37.
6. Összefoglalás	39.
7. Summary.....	42.
8. Irodalomjegyzék	44.
9. Köszönetnyilvánítás	47.
10. Szerzői jogi nyilatkozat	48.

1. Bevezetés

A társállattartás színvonalának folyamatos emelkedésével, a társállatok hosszú élettartamával egyre inkább fontossá válik a daganatos kórképek elleni küzdelem, a betegség mielőbbi felismerése, a kiterjedtség megállapítása, a kórjóslat felállítása, a betegek gyógykezelése, valamint a megfelelő életszínvonalon élhető idő meghosszabbítása.

A lymphoma a haemopoeticus rendszer, ezen belül is a nyirokrendszer daganata, az emberi non-Hodgkin lymphomának megfelelő lymphoproliferatív elváltozás, mely a kutyák leggyakoribb daganatos megbetegedései közé sorolható. A betegségre jellemző, hogy a nyirokcsomókat, különböző szerveket blasztos transzformációt mutató, fiatal lymphoid sejtek infiltrálják, és esetenként a vérben is megjelennek. A betegség stádiumának megfelelően érintettek lehetnek a nyirokcsomók, visceralis szervek, például a lép, a máj, a csontvelő. Egyes esetekben a daganatsejtek a vérben is megjelennek. Bizonyos vérparaméterek változásai, mint például a daganatsejtek vérben való megjelenése, valamint a csontvelő érintettsége, a gyulladós sejtek száma a vérben és a vörösvérsejtek szaporodási tulajdonságai utalnak a prognózisra.

Ezért láttuk fontosnak a vizsgálatban szereplő lymphomás betegek vér- és csontvelőmintáinak összehasonlítását a kórkép szervezetben való előrehaladásának mértékét jelző stádiummal és a recidívamentes és a teljes túlélési idővel. Ez lehetővé teszi a későbbiekben a betegség mélyebb ismeretét, a kórjóslat pontosabb felállítását.

2. Irodalmi áttekintés

2. 1. A lymphoma

A lymphoma a kutyák egyik leggyakoribb daganatos megbetegedése, a haemopoeticus rendszer, azon belül is a nyirokrendszer lymphoproliferatív elváltozása. A Magyarországon évente diagnosztizált esetek száma évről évre nő. Az Állatorvostudományi Kar Belgyógyászati Tanszékének Kisállat Klinikáján évente mintegy 60-80 esetet regisztrálnak, de ezeknek egy részét más klinikákon diagnosztizálják, és ez a szám valószínűleg töredéke az országszerte évente diagnosztizált megbetegedéseknek (KUNOS V.-VAJDOVICH P., 2004). A betegség etiológiája még nem tisztázott, a lehetséges kórokokat illetően nincs egységes álláspont. A lymphomát kiválthatják különféle peszticidek, immundeficiens állapotok,

familiáris predispozícióval is számolnunk kell, és ezek mellett még számos, eddig tisztázatlan tényező is szerepet játszhat a kialakításában, de valószínűsíthető a multifaktoriális eredet (VAIL, D. M., MACEWEN 2001).

A betegség potenciálisan bármely korcsoportban és mindkét ivarban előfordulhat, de gyakoribb az idősebb kutyák esetében. A lymphoma gyakoribb a labrador retriever, a golden retriever, a skót juhászkutya és ezek keverékei körében, de bármely fajtában előfordulhat.

A lymphoma leggyakrabban multicentrikus formában jelentkezik, ami generalizált lymphadenopathiával jár, az esetek kb. 50%-ában a máj és a lép is érintett (ekkor már generalizált formáról beszélünk). A lymphomás esetek kb. 5-7%-át teszi ki az alimentáris forma, mely a bélfalra, gyakran a mesenterialis nyirokcsomókra, a lépére és a májra is kiterjed. Kb. 5%-ot tesz ki a cranialis mediastinalis forma, melynél a cranialis mediastinalis nyirokcsomók érintettek, illetve a thymus, bár ez utóbbit egyes szerzők külön megjelenési formaként is említik (KARSAI F.,-VÖRÖS K., 1999). Ritkának számít a lymphoma úgynevezett bőrformája, mely jelentkezhet a bőrben, a száj környékén, esetenként a szájnyálkahártyán soliter duzzanatokként vagy generalizáltan, ez utóbbi kórkép a mycosis fungoides nevet viseli. A felsorolt kórformák mellett találkozunk egyéb szerveket érintő megjelenési formákkal, például a szem, a vese, a lép, a központi idegrendszer, a csontok, a herék, az orrüreg stb. lymphomás elváltozásával járó megbetegedésekkel (VAIL, D. M., MACEWEN 2001).

A lymphomás betegeknél az idő előrehaladtával a betegség progresszióját figyelhetjük meg; a kiterjedtség, szervi érintettség alapján öt stádiumot különböztetünk meg. A stádiumba sorolás a TNM klasszifikáció – tehát a tumor, a testtájéki nyirokcsomó érintettség és a távoli áttét megléte – alapján történik a WHO (World Health Organization) ajánlása alapján (OWEN, 1980). A stádiumok a betegség súlyosságára is utalnak, és előrejelzik a gyógykezelésre adott válasz milyenségét, az elérhető tünet- és panaszmentes időszak elérésének és megtartásának valószínűségét. Legenyhébb, azaz I. stádiumú lymphomáról beszélünk, ha csak egy nyirokcsomó érintett. A II. stádiumnál az elváltozás már több, azonos régióba tartozó nyirokcsomót érint. III. stádiumú betegeknél generalizált nyirokcsomó duzzanatot tapasztalunk. Akkor beszélünk IV. stádiumról, ha már a lép és/vagy a máj is érintett, függetlenül attól, hogy megvan-e a generalizált nyirokcsomó-érintettség. A legsúlyosabb, azaz V. stádiumban érintett a csontvelő, a daganatsejtek megjelennek a vérben, és/vagy bármely nem lymphoid szerv is érintetté válik. A stádiumokon belül is megkülönböztetünk „a” és „b” alstádiumokat attól függően, hogy a betegnél jelentkeztek-e az állapotromlás

tünetei, úgy mint testtömegcsökkenés, étvágytalanság, bágyadtság, dyspnoe, anaemia, stb. – ha ezen tünetek még nem jelentkeztek, akkor „a” alstádiumról van szó, ha igen, akkor „b”-ről. A gyógyulás és a túlélés esélye annál magasabb, minél alacsonyabb stádiumba sorolható a beteg a diagnózis felállításakor, illetve az „a” alstádiumba sorolhatóság is kedvezőbb. Azoknak a betegeknek, amelyeknél lymphomát diagnosztizálnak mintegy 80%-a már III-as vagy IV-es stádiumú (VAIL, D. M., MACEWEN 2001).

2. 2. Diagnózis és szövettani vizsgálat

A lymphoma diagnózisának felállításában a fizikális vizsgálat mellett kiegészítő műszeres diagnosztikai és labordiagnosztikai módszereket is igénybe veszünk: mellkasi röntgenvizsgálatot, hasi és szív-utrahangvizsgálatot, az elváltozott szervekből aspirációs citológiát, vérvizsgálatot, csontvelő aspirációt vagy biopsziát, idegrendszeri tünetek esetén liquorvizsgálatot, valamint teljes nyirokcsomókimetszést (és szövettani vizsgálatot) szokás végezni.

Fizikális vizsgálat: A lymphomás betegek kb. 20-40%-ánál (vagyis a „b” alstádiumban levő pácienseknél) tapasztalható rossz általános állapot, fogyás, étvágycsökkenés, étvágytalanság, láz, polyuria, polydipsia. Az esetek mintegy 27%-ában van diffúz pulmonaris infiltratio, és a páciensek kb. felénél a lép és a máj megnagyobbodásával találkozunk. A nodularis (vagyis a nyirokcsomókat érintő) forma esetén egy, több vagy generalizált nyirokcsomómegnagyobbodást lehet észlelni. Az alimentaris formánál a bélfal megvastagszik, esetenként tapinthatók a megnagyobbodott mesenterialis nyirokcsomók, a lép és a máj szintén megnagyobbodhat. A mediastinalis formánál az elülső gátorközi nyirokcsomók megnagyobbodása következtében a trachea és a vena cava cranialis összenyomtatása miatt tapasztaljuk a respirációs distressz szindróma tüneteit (tachypnoe, dyspnoe, cyanosis, tüdőödéma), valamint az úgynevezett precavalis szindróma tüneteit (a fej és az elülső lábak ödémája, folyadékgyülem a mellüregben). A bőrformánál jelentkezhetnek körülírt, multiplex duzzanatok a bőrben, a száj környékén, esetleg a szájnyálkahártyán, de az elváltozás lehet generalizált is (mycosis fungoides: T-sejtes eredetű, epitheliotrop forma); a tünetek rendszerint az érintett területeken hámlás, viszketés, szőr hullás, bőrpír, a bőr megvastagodása, plakkok, csomók képződése, exudáció és fekélyképződés. A szemformánál gyakori tünet az iris megvastagodása, az anterior uveitis, a hypopyon, a posterior synechia és a glaucoma kialakulása. Az idegrendszert érintő formára változatos idegrendszeri tünetek hívhatják fel a figyelmet. A csontokra, orrüregre és egyéb szervekre kiterjedő formáknál a terület alaki

deformitása és az érintett szerv funkciójának romlása, kiesése, csonttörés a jellemző (VAIL, D. M., MACEWEN 2001; FEHÉR GY., 2000b; PAPP L. et al., 1993; PAPP L., 1994; VÖRÖS K., 1998; KARSAI F.-VÖRÖS K., 1999).

Kiegészítő műszeres diagnosztikai módszerek: Mellkasi röntgenvizsgálattal ellenőrizzük, hogy van-e a mellkasi szervek (thymus, sternalis és mediastinalis nyirokcsomók, tüdő) érintettségére utaló jel. Hasi ultrahangvizsgálattal tájékozódunk a máj, a lép, a vesék állapotáról, a belek falvastagságáról, a bélfodri nyirokcsomók méretéről, szerkezetéről. Az elváltozott szervekből lehetőség nyílik ultrahangvezérelt aspirációs citológiai mintavételre is, és így kimutathatók a daganatsejtek. Érdekes a szív ultrahangvizsgálatát is elvégezni, hiszen a terápiában alkalmazott doxorubicin kardiotoxikus. Ha lehetőség van rá, a CT és MRI vizsgálatok is nagyon informatívak, ma a rutin kivizsgálásnak mégsem részei a tulajdonosok érzékenysége miatt (VÖRÖS, 1992).

Kiegészítő labor diagnosztikai módszerek: A haematológiai és a biokémiai paraméterek nem diagnosztikai értékűek, hiszen a leukaemiás formák helyett a leukopeniás leletek a gyakoribbak, sokszor kifejezett granulocytosissal, és az esetek kb. 25%-ában lymphopenia tapasztalható (VAIL, D. M., MACEWEN 2001; GAÁL T., 1999). Ennek ellenére a vérvizsgálati eredmény hasznos információkkal szolgálhat a prognosist illetően. Egyes esetekben csökken az összfehérje-koncentráció, a csontvelő érintettsége esetén anaemia is kialakulhat. Paraneoplasztikus jelenséggént kialakulhat nem regeneratív anaemia, esetleg haemolyticus anaemia, neutrophilia, lymphocytosis, thrombocytopenia, monoclonalis gammopathia, hypercalcaemia és következményes étvágytalanság, polyuria, polydipsia, veseelégtelenség.

A csontvelő vizsgálata (aspirációs cytológia vagy biopszia) az V. stádiumba sorolhatóság eldöntésére alkalmas (vagyis hogy a csontvelő érintett-e); állatoknál a stádiumba sorolás kisebb jelentőségű, mint embereknél, tekintve, hogy a kivizsgálásra kerülő esetek zöme már III-IV. stádiumú. Emellett a csontvelő vizsgálata kiegészítő információkkal szolgálhat a prognosztizáláshoz a csontvelő különböző sejtvonalainak megoszlásának, a vörösvérsejtek érési tulajdonságainak és a gyulladással járó sejtek mértékének ismerete révén.

Az idegrendszeret érintő formánál a liquor vizsgálata is indokolt, melynek sejtszáma megnő, és a fiatal lymphoid sejtek kimutathatók belőle (VAIL, D. M., MACEWEN 2001).

Teljes nyirokcsomó kimetszés után végzett kórszövettani vizsgálattal lehetővé válik a lymphoma klasszifikálása, típusának pontos megállapítása.

2. 3. A szövettani típus meghatározása

Mivel a lymphomát a fiatal lymphoid sejtek daganatosan transzformálódott eltérő klónjai okozzák, különböző sejtes eredetű formák és immunfenotípusok különböztethetők meg. Az emberi non-Hodgkin lymphomához hasonlóan a kutyák esetében is fokozott igény mutatkozott az egységesített szövettani besorolási rendszer kidolgozására. Kezdetben az ún. Working Formulation beosztást és a módosított Kiel-i osztályozást használták, ma már azonban az ún. REAL-csoport (Revisited European-American Lymphoma Study Group) osztályozását javasolják (VALLI VE, JACOBS RM 2002). A sok vita ellenére jelenleg ez a szövettani besorolási rendszer van életben. Mindegyik rendszernél figyelembe veszik a sejtek eredetét és morfológiáját (pl. immunoblastos, lymphoblastos, lymphocytás, centrumsejtes, köpenysejtes, plazmasejtes lymphoma) és a proliferáció mértékének jeleit (grading). A Kiel-i és a REAL-csoport osztályozása emellett még az immunfenotípus alapján is különbséget tesz (B- és T-, ill. non-B, non-T sejtes formák). (KUNOS V. - VAJDOVICH P., 2004.)

Általában a legrosszindulatúbb lymphomák B-sejt eredetűek. (VAIL, D.M. ET AL. 2001.)

A két leggyakoribb morfológiai típus a diffúz nagysejtes (centroblastos) és immunoblastos forma. (GREENLEE, P.G. ET AL, 1990.)

A módosított REAL szerinti kutya lymphoma osztályozása Valli VE (2002) nyomán

1. B-sejtes lymphoid tumorok

1.1 Prekurzor B-sejt tumorok

1.1.1 B-sejtes lymphoblasztos leukémia/lymphoma

1.2 Érett (perifériás) B-sejtes tumorok

1.2.1 B-sejtes krónikus lymphocytás leukémia/lymphoma

1.2.2 B-sejtes lymphocytás lymphoma intermediate típus (B-cell lymphocytic lymphoma intermediate type, LLI)

1.2.3 Lymphoplasmocytás lymphoma (Lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)

1.2.4 Follikuláris lymphomák

1.2.4.1 Köpenysejtes lymphoma

1.2.4.2 Follikuláris közepű sejtes lymphoma I

- 1.2.4.3 Follikuláris közepű sejt lymphoma II
- 1.2.4.4 Follikuláris közepű sejt lymphoma III
- 1.2.4.5 Nodális marginális zóna B-sejt lymphoma
- 1.2.4.6 Splenicus marginális zóna lymphoma
- 1.2.5 Extranodális marginális zóna B-sejt lymphoma MALT-típus
- 1.2.6 Hajassejt leukémia
- 1.2.7 Plazmasejt tumorok
 - 1.2.7.1 Indolens plasmocytoma
 - 1.2.7.2 Anaplasztikus plasmocytoma
 - 1.2.7.3 Plazmasejt myeloma
- 1.2.8 Nagy B-sejt lymphomák
 - 1.2.8.1 T-sejt gazdag B-sejt lymphoma
 - 1.2.8.2 Nagy sejt immunoblasztos lymphoma
 - 1.2.8.3 Diffúz nagy B-sejt (nem hasadt, hasadt) lymphoma
 - 1.2.8.4 Thymikus B-sejt lymphoma (mediastinal B)
 - 1.2.8.5 Intravasculáris nagy B-sejt lymphoma
- 1.2.9 Burkitt-típusú lymphoma
 - 1.2.9.1 Nagy malignitású B-sejt lymphoma, Burkitt-szerű

2. T-sejt és NK-sejt lymphoid tumorok

- 2.1 Prekurzor T-sejt tumorok
 - 2.1.1 Prekurzor T-lymphoblastos leukémia/lymphoma
- 2.2 Érett (perifériás) T-sejt és NK-sejt tumorok
 - 2.2.1 Nagy granuláris lymphoproliferatív betegségek (Large granular lymphoproliferative disorders, LGL)
 - 2.2.1.1 T-sejt krónikus lymphotikus leukémia
 - 2.2.1.2 T-sejt LGL lymphoma/leukémia
 - 2.2.1.3 NK-sejt krónikus lymphocytás leukémia
 - 2.2.2 Cután T-sejt neoplasmák
 - 2.2.2.1 Cután epitheliotrop lymphoma (Cutaneous epitheliotropic lymphoma , CEL)
 - 2.2.2.1.1 CEL, mycosis fungoides típus
 - 2.2.2.1.2 CEL, pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp) típus
 - 2.2.2.2 Cután nem-epitheliotrop lymphoma

- 2.2.3 Extranodális/perifériás T-sejtes lymphoma (Extranodal/peripheral T-cell lymphoma , PTCL)
 - 2.2.3.1 PTCL, kevert lymphoid típusú
 - 2.2.3.2 PTCL, kevert gyulladásoos típusú
- 2.2.4 Felnőtt T-sejt-szerű lymphoma/leukémia
- 2.2.5 Angioimmunoblastos lymphoma (Angioimmunoblastic lymphoma , AILD)
- 2.2.6 Angiotróp lymphoma
 - 2.2.6.1 Angiocentrikus lymphoma
 - 2.2.6.2 Angioinvazív lymphoma
- 2.2.7 Intestinális T-sejtes lymphoma
- 2.2.8 Anapláziás nagysejtes lymphoma (Anaplastic large cell lymphoma, ALCL)

3. Vegyes tumorok

- 3.1 Hízósejtes daganatok
- 3.2 Hodgkin-szerű lymphoma
- 3.3 Thymoma
- 3.4 Thymikus carcinoma (malignus thymoma)
- 3.5 Myelolipoma
- 3.6 Malignus fibrosus histiocytoma

4. Benignus lymphoid proliferációk

- 4.1 Follikuláris lymphoid hyperplázia
- 4.2 Atipikus follikuláris lymphoid hyperplázia
- 4.3 Parakortikális lymphoid hyperplázia

2. 4. Differenciál diagnózis

Generalizált lymphadenopathia jelentkezésekor a lymphoma mellett gondolni kell különféle baktériumos, vírusos, gombás és parazitás szisztémás betegségekre, immunmediált kórképekre, a lymphomától eltérő haemopoeticus daganatokra.

A *belek* falának megvastagodásakor, a bélfodri nyirokcsomók duzzanatakor az infiltratív enteritisek lymphocytás, plazmasejtes, eosinophilsejtes formái, granulomatosus enteritis és egyéb béldaganatok is állhatnak a tünetek hátterében.

A máj megnagyobbodását okozhatja hyperaemia, zsíros infiltratio, bakteriális, vírusos, parazitás eredetű gyulladás, extramedullaris haematopoesis, cirrhosis, valamint más daganatok májattétei is.

A lép megnagyobbodása létrejöhet hyperaemia, haematoma, hyperplasia, extramedullaris haematopoesis, haemolyticus kórképek, szepszis, haemangiosarcoma és más daganatok lépbeli manifesztációjának eredményeként.

A bőrbeli elváltozások elkülönítendőek a pyodermától, a különféle immuneredetű dermatitisektől és a bőr egyéb daganataitól.

A cranialis mediastinalis formának megfelelő tüneteket okozhatja a lymphoma mellett thymoma, chemodectoma, ectopiás pajzsmirigydaganat, a tüdő lymphomatoid granulomatosisa és különböző granulomatosus gyulladások (VAJDOVICH P., 2001).

2. 5. Gyógykezelés

A lymphomás betegek kezelésénél az elsődleges cél nem a páciensek élettartamának meghosszabbítása, hanem a jó minőségű életszínvonal fenntartása, a minőségi élet idejének kitolása.

A gyógykezelésnél figyelmebe kell venni, hogy a beteg mely stádiumban van, és a terápiát ennek megfelelően kell megválasztani. Az I. stádiumnál alkalmazható teljes sebészi eltávolítás, de célszerű azt radiotherapiával is kiegészíteni. A magasabb stádiumoknál különböző citosztatikus kezelések alkalmazhatók sikerrel. A citosztatikumok a daganatsejtekben apoptosist indukálnak, így érik el a remissziót (SEMJÉN, 1998).

A citosztatikus terápiának két szakaszát különböztetjük meg: a bevezető és a fenntartó fázist. Az indukciós fázisban „agresszív” terápiát alkalmazunk kb. két-három hónapon keresztül, nagy gyógyszeradagokkal, és az esetek többségében elérhető a 100%-os remisszió. Ezt követi a fenntartó fázis kb. fél-másfél évig, melynek célja a remisszió fenntartása és a recidíva megelőzése. Ezalatt az idő alatt a gyógyszeradagokat folyamatosan csökkenteni kell, és időszakonként kontroll vizsgálatokat végezni (fizikális vizsgálat, vérvizsgálat, ultrahangvizsgálat). A citosztatikumokat lehet monoterápiában vagy különféle terápiás kombinációkban alkalmazni, de általánosságban igaz, hogy minél szélesebb spektrumú lymphomaellenes szereket használunk, annál nagyobb mértékű a remisszió és annál hosszabb a várható túlélés. A napjainkban leghatékonyabbnak tartott gyógyszerkombináció a következő:

- Prednizolon (kortikoszteroid)

- L-Aszparagináz (enzim típusú kemoterápiás szer)
- Ciklofoszfamid (alkilező szer)
- Doxorubicin (antibiotikum)
- Vinkrisztin (vinca alkaloid)

A kemoterápiás kezelés mellékhatásaként jelentkezhet bágyadtság, általános rosszullét, hányás, étvágytalanság, szőr hullás, immunszuppresszió, de ezek nem olyan gyakoriak, mint emberek esetében.

Magyarországon első kezelési sémaként a COPA-protokoll alapján gyógykezelik a betegeket (COTTER, S. M., GOLDSTEIN, M. A. 1987), a visszaesés, relapszus, vagyis a nyirokcsomók ismételt duzzanata esetén az ún. Madison-Wisconsin protokollt alkalmazzák (VAIL, D. M., MACEWEN 2001).

A sebészi vagy citosztatikus kezelést tüneti kezeléssel kell kiegészíteni, mely során a páciens vitaminokat, roboráló szereket például DD-vizet, Avemart, Béres cseppet, Cell Adamot stb. kap. Emellett célszerű a betegnek nagyon jó minőségű, a szükségleteit kielégítő eleséget biztosítani.

2. 6. Prognózis

A betegség kimenetele, a várható túlélés számos tényezőtől függ. Ezek közé tartoznak a betegség stádiuma (stage), a daganatszövet proliferációs hajlama (grade), az immunfenotípus (a daganatos sejtek T- vagy B-sejt eredetűek), a sejtproliferációs hajlam egyéb jelei (speciális festési és immunológiai módszerekkel vizsgálható), valamint egyéb sejtszintű tulajdonságok.

A lymphomás megbetegedések WHO szerinti klasszifikációja szoros összefüggést mutat a terápiára adott válasszal, a túlélés várható időtartamával. Az I-III. stádiumú betegek esetén a prognózis kedvezőbb, míg a IV-V. stádiumnál már rossznak mondható a nagy kiterjedés és a szervi elégtelenségek miatt (VAIL, D. M., MACEWEN 2001).

A kezelésre adott válasz függ a daganat malignitásától, amit kórszövettani vizsgálattal határozhatunk meg. Az úgynevezett low grade (azaz kismalignitású) lymphomák a kezelésre rosszabbul reagálnak az alacsonyabb mitotikus ráta miatt a high grade (nagymalignitású) lymphomákkal szemben, ugyanakkor a high grade formák rosszabb kórjóslatot jeleznek. A sejtproliferáció mértékét jelző antigének expressziója a betegség kiújulásának gyorsabb kialakulását jelzi.

Rossz a prognózis, ha a mediastinalis nyirokcsomók érintettek, mert ebben az esetben légzési, nyelési nehézségekkel és az úgynevezett precavalis szindrómának a tünetieivel (fej, elülső végtagok ödémája) kell számolnunk.

A T-sejt eredetű lymphomák súlyosabb beszámítás alá esnek, mint a B-sejt eredetűek. Kedvezőtlenül befolyásolja a betegség kimenetelét a hypercalcaemia, mint paraneoplasticus jelenség, ami szintén a T-sejtes eredetű tumorok jellemzője.

A lymphomás betegséget megelőző hosszas kortikoszteroid-kezelés szintén kedvezőtlenül befolyásolja a kezelésre adott választ.

Rossz a prognózis, ha a betegnél már jelentkeznek az állapotromlás jelei: bágyadtság, testtömegvesztés, étvágytalanság, borzalt, tompa fényű szőrezt, vérszegénység, láz, polyuria, polydipsia. Különösen idős, kilenc év feletti betegek körében gyakori a „b” alstádium.

A P-glükoproteinnek a megjelenése a daganatos sejteknek a terápiával szemben tanúsított nagyobb ellenállására hívja fel a figyelmet, így ezeknél az eseteknél a radio- vagy kemoterápiára adott válasz csökkent voltára kell számítani (VAIL, D. M., MACEWEN 2001).

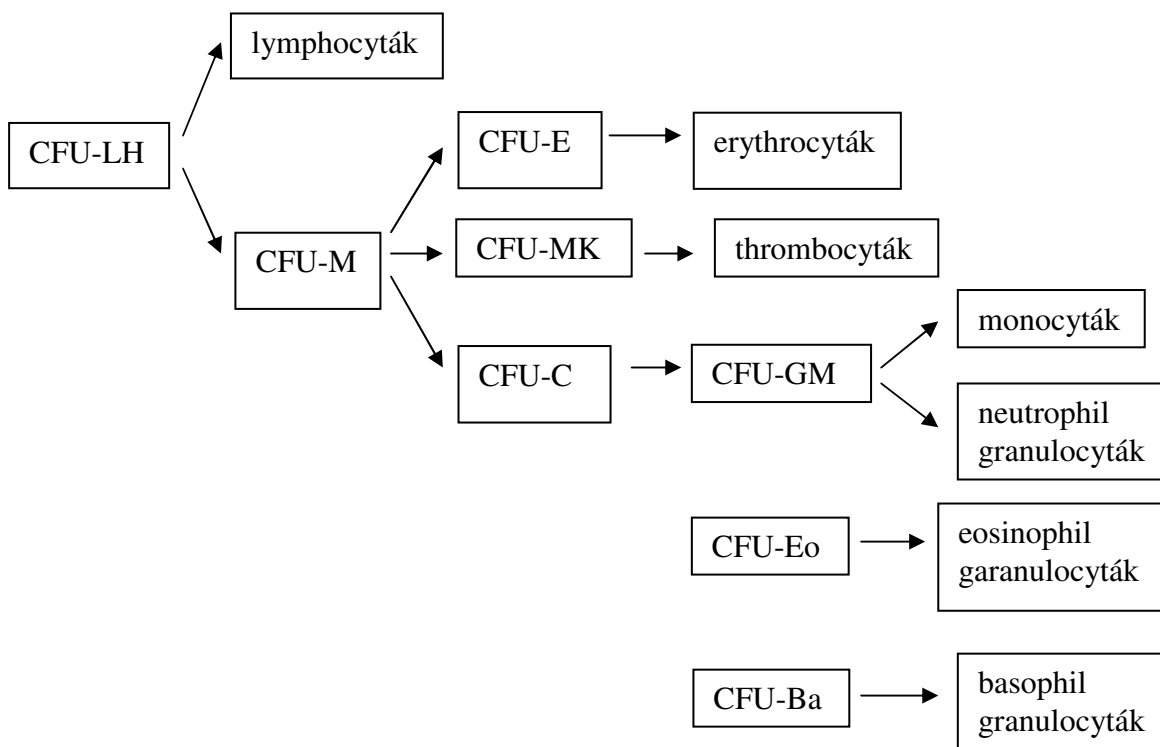
2. 7. A csontvelő és a vér elváltozásai lymphomában

2. 7. 1. Az egészséges csontvelő és vér

A szervezetben kétféle csontvelőtípust különböztetünk meg. Számunkra a zsírdús sárga csontvelő a vérképzés szempontjából való inaktivitása miatt most nem fontos. Ezzel ellentétben a vöröscsontvelő, mint a vérsejtképzés szerve szorosan kötődik e dolgozat témájához.

A vöröscsontvelő a magzati korban a májjal és a lépvel együtt vesz részt a haematopoesisben, és a születést követően egymagában végzi tovább e feladatot. A perinatalis időszakban a teljes csontrendszerben megtalálható, kitöltve a csontok szivacsos állományának apró hézagait, a fejlődés során pedig mindinkább visszahúzódik, mígnem a kifejlett életkorban már csak a szegycsontban, a csigolyákban, a bordákban és a hosszú, csöves csontok végdarabjaiban található meg (FEHÉR, 2000a). Szövettanilag extravascularis és vascularis részét különítjük el. Az extravascularis vörös csontvelő zegzugos szerkezetű reticularis szövet, melyben haemocytopoeticus és ahaemocytopoeticus, úgynevezett kiegészítő sejtek foglalnak helyet. A vascularis állomány egy sinusrendszer, melynek feladata az érett vérsejtalkoknak a csontvelőből a vérkeringésbe juttatása. A csontvelőben fejlődnek az erythrocyták, a leukocyták, a thrombocyták, részben a lymphocyták és a szabad kötőszöveti sejtek. Az

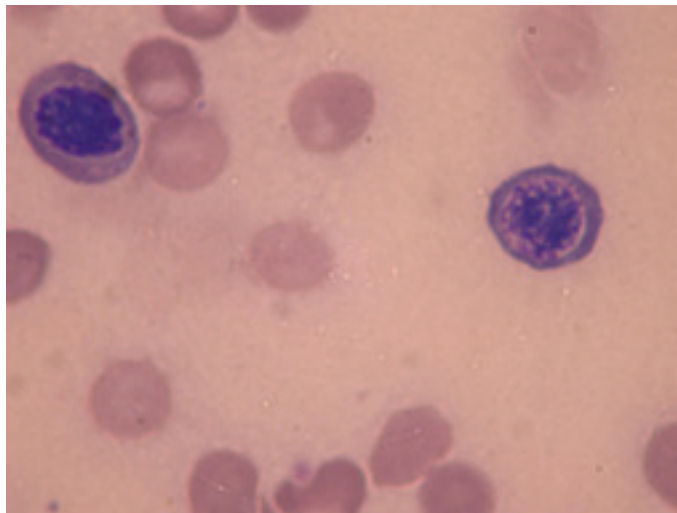
egészséges csontvelő a szervezet igényének megfelelően termeli a sejteket. A csontvelőben elhelyezkedő, egymástól morfológiailag el nem különülő őssejtek kolóniaformáló egységeket (CFU, colony forming unit) alkotnak, melyekből az erythroid és myeloid sejtvonalakon keresztül az egyes sejtípusok fejlődnek. A lymphoid sejtek fejlődése csak részben kötődik a csontvelőhöz (GUZSAL, 1981; TÚRY, 1990). Az egyes érett sejtípusok őssejtekből való fejlődését az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra. A haemocytopoesis vázlatos bemutatása
 (CFU= colony forming unit, L= lymphoid, M= myeloid, E=erythroid, MK=megakaryopocya, GM=granulocya, monocya, Eo=eosinoophil granulocya, Ba=basophil granulocya)

Az erythrocytopoesis folyamatának eredményeként a CFU-E őssejtek több korai sejtípuson keresztül, osztódások, funkcionális és morfológiai változások révén érett vörösvérsejteket hoznak lére. Az osztódó sejteket a csontvelőben található nagyméretű, úgynevezett nurse-sejtek védik, táplálják. Az első erythroid előalak a poerythroblast. Ennek a nagy méretű, korai sejtnek hatalmas, eucromatinban gazdag magja van feltűnő nucleolussal, élénk anyagcseréjét a számos szabad riboszómától erőteljesen basophil cytoplasmája is jelzi. Belőle osztódás révén létrejön a basophil erythroblast I sejtípus, melynek magja heterocromatint tartalmaz, így sokkal sötétebb, mint sejtelődjéé, cytoplasmája kisebb, de továbbra is erőteljesen basophil. A basophil erythroblast II-nek már lazább a kapcsolata a nurse-sejttel, heterocromatin-tartalmú

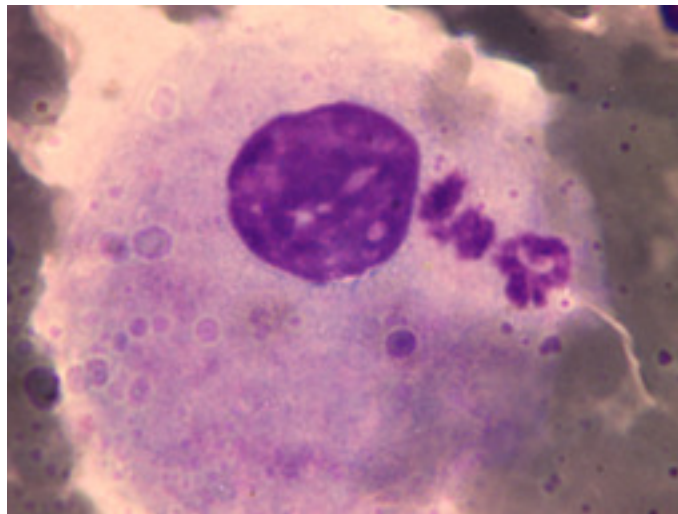
magja erősen basophil, cytoplasmája szürkésre festődik. Ahogy a sejt cytoplasmájában felhalmozódnak a termelt fehérjék és a cytoplasma enyhén piros foltossá válik, létrejön a polychromatophil erythroblast. További átalakulás révén kialakul az acidophil erythroblast vagy normoblast, melynek a nucleusa zonatio révén excentrikussá válik (kék/nuclearis zóna: a sejtmag, a ribosomák és a mitochondriumok; piros/cytoplasma-zona: fehérjék és néhány ribosoma), és megindul a karyopincosis. A nurse sejt ekkor „kettétépi” a vörösvérsejt-előalakot, melyből így kiszakad a sejtmag, létrejön a reticulocyt. Ez a fiatal vörösvérsejt nevét a brillantkrezilkékkal történő festés során megfigyelhető funkció nélküli ribosomák alkotta hálózatról kapta. Ahogyan a nuclearis zóna maradéka is kilökődik a sejtől, létrejön az érett vörösvértest. Effektívnek nevezzük az erythropoesist, ha egy proerythroblastból 16 erythrocyta fejlődik. Ezzel ellentétben, ha a szervezetben elegendő mennyiségű vörösvértest áll rendelkezésre, a képzés leáll, ekkor az erythropoesis ineffektívvá válik, és csak akkor indul újra, ha megnő a szervezet igénye a vörösvértestek iránt. A vérbe egészséges állatokban csak érett erythrocyták kerülhetnek, nagyfokú igény esetén reticulocyták is, ennél fiatalabb előalakok (acidophil, polychromatophil erythroblastok) vérbeli megjelenése daganatos elváltozásra hívja fel a figyelmet. Magvas vörösvérsejt-előalakok szerepelnek a 2. ábrán.



2. ábra. Magvas vörösvérsejt-előalakok a 132243-as törzsszámú beteg csontvelő-mintájából
Jobbra basophil rubrycyta, balra osztódásban lévő sejt kátható.

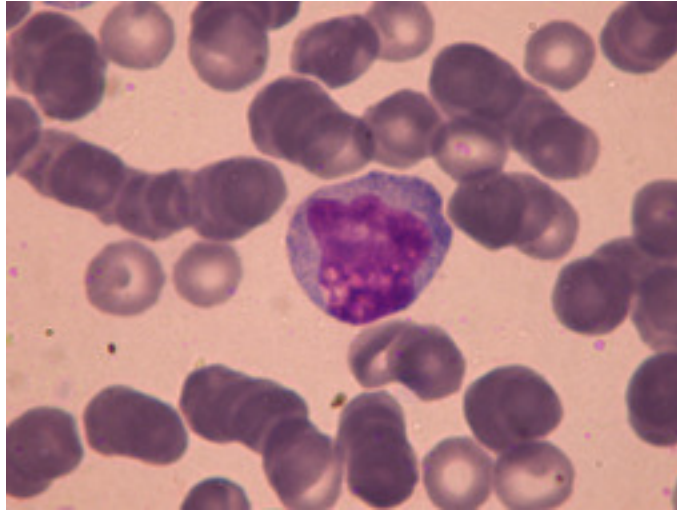
A thrombocytopoesis a CFU-MK őssejtéből indul ki, melyből megakaryoblast fejlődik. Ez az igen nagy méretű sejt nagy, eukromatinban gazdag maggal rendelkezik, és cytoplasmája heterogen festődésű a sokféle termelt anyagtól. Belőle endomitosisal létrejön a kb. kétszer

akkora, kétmagvú megakaryocytá I. Ismételt endomitózis eredménye a megakaryocytá II, mely szabad szemmel is látható méretű 16 magvú óriássejt. Cytoplasmáját a magok gyömgyfüzérszerűen kezdik felosztani, majd membránfúzió révén kialakulnak a sejtmembránnal körülvevett sejttermelékek, az érett thrombocyták. Egy megakaryocytából több száz, több ezer vérlemezke alakul ki, a fölöslegessé vált sejtmagokat a nurse sejtek kebelezik be. A 3. ábrán egy megakaryoblast látható.



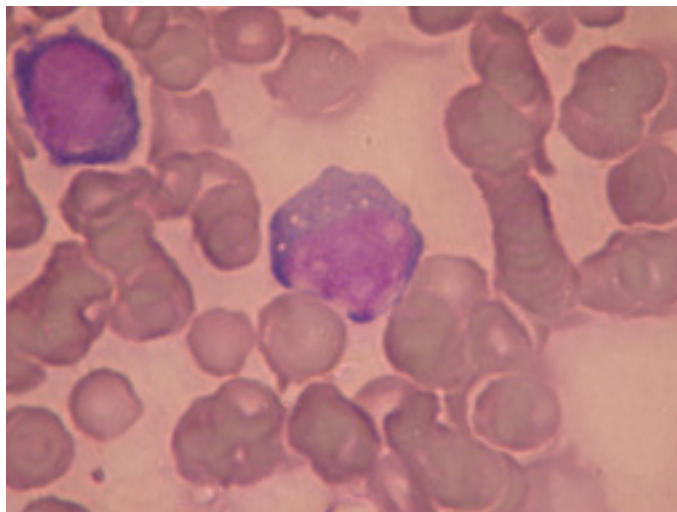
3. ábra. Megakaryoblast a 160295-ös törzsszámú beteg csontvelő-mintájából

A monocytogenesis során a CFU-M sejtekből eukromatinban gazdag, szabálytalan magvú, a nagy mennyiségű ribosomától basophil cytoplasmájú monoblastok differenciálódnak. Ezekből osztódás után kialakulnak a promonocyták, melyek ovális magja excentrikusan helyeződik, basophil cytoplasmájuk finom szemcsézettségét a lysosomák adják. Újabb osztódás után létrejönnek a nagy méretű, szabálytalan magvú érett monocyták, melyek a keringésbe lépnek. Egy monoblast sejt látható a 4. ábrán.



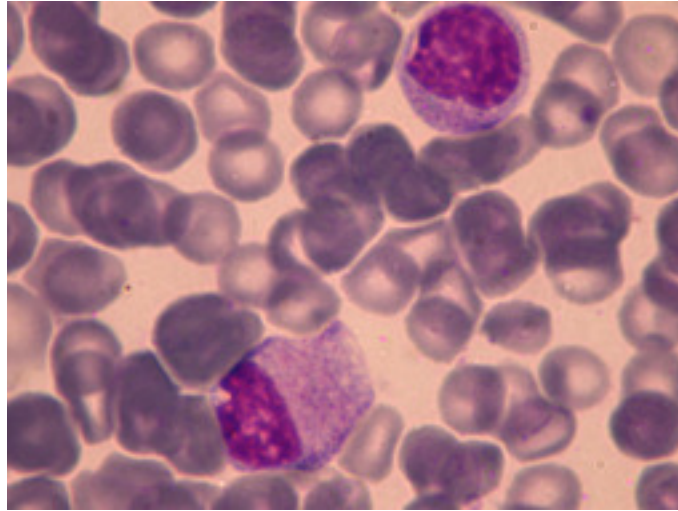
4. ábra. Monoblast a 160295-ös törzsszámú beteg csontvelő-mintájából

A granulocytopoiesis során a CFU-G, CFU-Eo, CFU-Ba összejtekből több osztódással és morfofunkcionális változások sorozatával kifejlődnek a neutrophil, eosinophil és basophil granulocyták. A CFU összejtekből első lépésként myeloblastok differenciálódnak, melyek eukromatinban gazdag magvú, prominens nucleolusú, bőséges, ribosomákban gazdag cytoplasmájú granulocyta-előalakok (5. ábra).



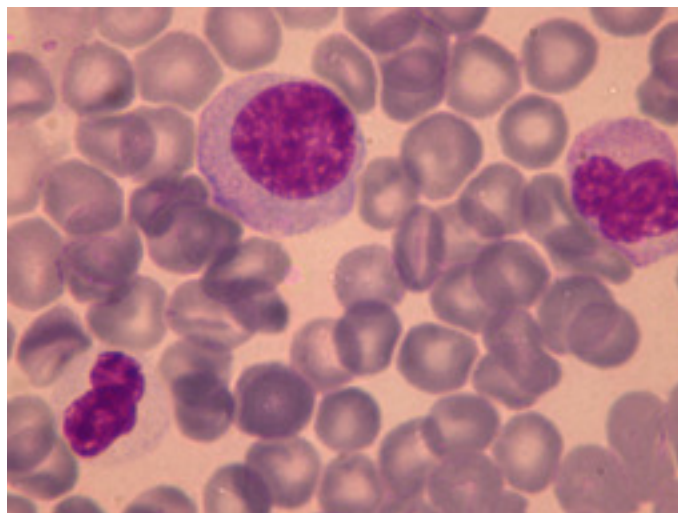
5. ábra. Myeloblast a 126496-os törzsszámú beteg csontvelő-mintájából (középen)
Balra fent egy lymphoblast látható.

Ahogy egy osztódás után beindul a lysosomák fehérjéinek termelése, kialakulnak a nem specifikus granulomok – ekkor már promyelocytáról beszélünk. Ez a sejttípus a myeloid sejtek közül a legnagyobb méretű, magja ellapult, excentrikus helyzetű, basophil cytoplasmájában azurofil festődésű, primer granulomok láthatók (6. ábra).



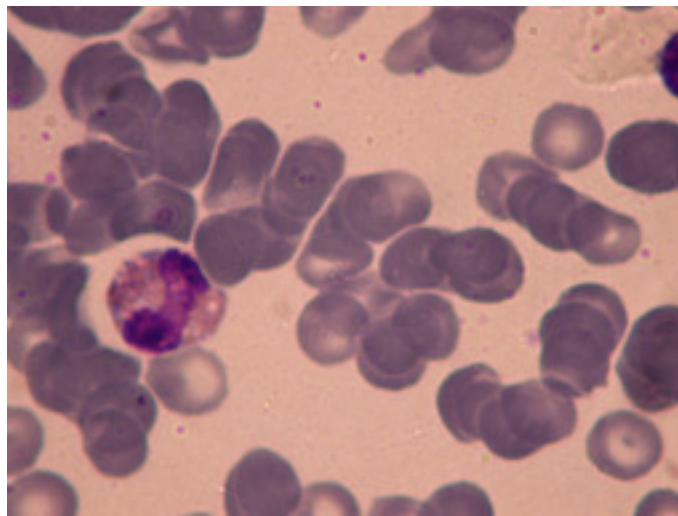
6. ábra. Promyelocyták a 160295-ös törzsszámú beteg csontvelő-mintájából

Belőlük újjabb osztódás után létrejönnek a neutrophil, eosinophil és basophil myelocyták (7. ábra).



7. ábra. Neutrophil myelocyta (középen) és két szegmentált neutrophil granulocyta a 160295-ös törzsszámú beteg csontvelőmintájából

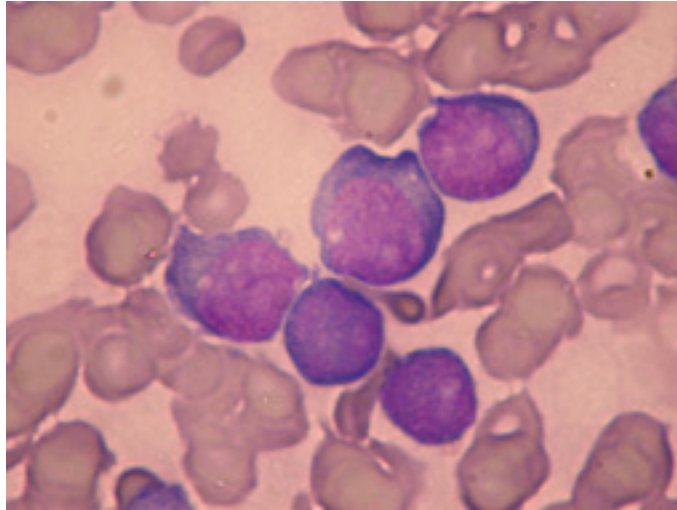
Ezeknek a magja tovább zsugorodik és a perifériára szorul, a cytoplasmából a ribosomák – funkciójuk elvesztése nyomán – eltűnnek, és megjelennek a specifikus (secunder) granulumok. Ezek a sejtek már képesek funkciójuk betöltésére. Az utolsó osztódással kialakulnak a neutrophil, eosinophil és basophil metamyelocyták, más néven „jugend” alakok, melyek magja patkószerű. Belőlük létrejönnek a „stab” vagy más néven „band” formák, melyek magja pálcika alakú vagy „s” alakban görbült, végül kifejlődnek a szegmentált magvú, érett neutrophil, eosinophil és basophil granulocyták (8. ábra).



8. ábra. Eosinophil granulocyta a 160295-ös törzsszámú beteg csontvelő-mintájából

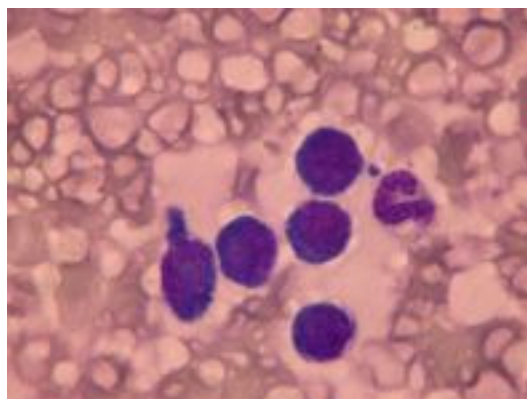
Ha szükséges (például fertőzés esetén), a metamyelocyták és „stab” formák is a vérbe juthatnak, ekkor a vérkép balra tolódásáról beszélünk, ami a csontvelő regenerációs képességét jelzi.

A lymphocyták érése a többi véresejtétől eltérően történik. Őseik, a lymphoblastok a vörös csontvelőben keletkeznek. Ezeknek kerek, excentrikus, basophilabb régiókat tartalmazó a magjuk, viszonylag vékony cytoplasmájuk egyneműen kékre festődik (9. ábra).



9. ábra. Különböző méretű lymphoblastok a 126496-os törzsszámú beteg csontvelőmintájából

Leszármazottaik két csoportra oszthatók. Egy részük a csontvelőben marad, és ott „tanulja meg” felismerni a saját és idegen partikulák közötti különbséget és a védekezés technikáját, ezt követően pedig elvándorol a secunder lymphoid szervekbe (nyirokcsomók, lép), ahol érett, aktív B-lymphocytákká alakulnak. Másik részük a csontvelőből a thymusba vándorol, ott megy át a „tanulási folyamaton”, ezt követően a B-sejtekhez hasonló módon a másodlagos nyirokszervekben válnak érett, aktív T-lymphocytákká. A lymphocytákra jellemző a memóriasejtek képződése és a specifikus antigén felismerésekor a blasztos transzformáció képessége, és így egy sejtklón létrehozása (FILÓ, 2007). A 10. ábrán kis lymphocyták láthatók.



10. ábra. Kis lymphocyták és egy szegmentált neutrophil granuleocyt a 126496-os törzsszámú beteg csontvelő-mintájából

A vér egy különleges, folyékony szövet, mely vérplazmából, mint sejtközötti állományból és alakos elemekből épül fel. A vérplazma kb. 90-92% vizet és 8-10% oldatban levő iont és szerves molekulát tartalmaz, melyek mennyisége a homeostasisra és a parenchymás szervek állapotára, működésére enged következtetni (vérbiokémia). Emellett természetesen vizsgáljuk a vörösvérsejtek mennyiségét és alaki, méretbeli, festődési tulajdonságait, és szükség esetén funkcióját (thrombocyták – véralvadás vizsgálata).

A vörösvértestek száma egészséges kutyákban 5,5-8,5 T/l értékek között mozog az egyedi és nemek közötti eltéréseknek megfelelően. Fontos meghatározni a vér haemoglobintartalmát, mely 120-180 g/l lehet. A vértérfogat és a sejtes elemek arányára a haematokrit utal, normál értéke 0,35-0,55 l/l. A vörösvértestek morfológiai és funcionális paraméterei az MCV (mean corpuscular volume, átlagos sejttérfogat, élettani értéke 60-80 fl), az MCH (mean corpuscular haemoglobin, átlagos sejt-haemoglobin, élettani értéke 20-25 pg), és az MCHC (mean corpuscular haemoglobin concentration, átlagos haemoglobin-koncentráció a vörösvértestekben, élettani értéke 320-360 g/l). Emellett figyelemmel vagyunk az atípusos vörösvérsejt-alakokra is.

Az összfehérvérsejtszám egészséges egyedekben 6,0-12,0 G/l értéket mutat. Ebből mintegy 60-80% a neutrophil granulocytá (lévén a kutya granulocytás vérképző állat), melyből maximum 5-5%-ban jelen lehetnek „jugend” és „stab” formák. Az összfehérvérsejt 1-6%-át teszik ki az eosinophil granulocyták, 0-1%-át pedig a basophil granulocyták. A lymphocyták 20-40%-ban vannak jelen élettani állapotban, és 2-4% monocytá is van a keringő vérben. Figyelemmel vagyunk az atípusos fehérvérsejt-alakokra is.

Egészséges kutyák vérében 200-800 G/l vérlemezke kering. Figyelemmel vagyunk az atípusos alakokra (GAÁL T., 1999; GAÁL T.-VAJDOVICH P., 2004; TÚRY E., 1991).

2. 7. 2. Elváltozások lymphomában

Lymphomás betegeknél a csontvelő-mintavétel és –vizsgálat az V. stádiumba sorolhatóság, azaz a csontvelő érintettségének (amikor a csontvelőben nagy számban jelennek meg fiatal, éretlen lymphoblastok és sokszor a myeloid : erythroid arány is felborul) eldöntését szolgálja. A mintavétel lehet aspirációs cytológia, mellyel csak a csontvelőben jelen lévő sejtek morfológiája és egymáshoz viszonyított aránya vizsgálható, de lehet biopszia is, amely a szöveti szerkezetről és a daganatsejtek elrendeződésének a mintázatáról is tájékoztat.

A lymphoma által involválódott csontvelőből készült kenetben a lymphoid sejtek megszorodását tapasztalhatjuk. Ez az infiltratio lehet lymphoblastos, érett lymphocytás

vagy vegyes típusú is. Gyakran csökken a csontvelő erythroid aktivitása, és eltolódik a myeloid : erythroid arány; sokszor csökken a myeloid aktivitás is, de ez éppen nőhet is. Szövetteni vizsgálattal csontvelőérintettség esetén négy különböző mintázatot lehet megfigyelni a daganatsejtek elrendeződése alapján: ismert a gócos, az interstitialis, a kevert és a tömött forma, melyek közül a gócos és az interstitialis a leggyakoribbak (HARVEY, 2001). Egyes tanulmányok szerint a csontvelőérintettség szorosan összefügg a leukaemiás forma kialakulásával, ezért a vérkép és a csontvelőminta együttes vizsgálata az indokolt, noha sokan a lymphoid leukaemiát és a lymphomát két külön kórképnek tekintik az eltérő tüneti megjelenés miatt. Ennek ellenére a lymphoid leukaemia eredetét tekintve a lymphoma egy fajtája, és a tünetek közt is vannak átfedések. A leukaemiás forma kialakulása rossz prognózist jelent, mivel a daganat széleskörű elterjedtségét, agresszív voltát jelzi. Ilyenkor atípusos, éretlen lymphoid sejtek jelennek meg a vérben, gyakran lymphocytosis, esetenként leukocytosis tapasztalható. Gyakori a thrombocytopenia, az anaemia, a myeloid : erythroid arány megváltozása, olykor eosinopenia is jelentkezik. Neutropenia és neutrophilia egyaránt kialakulhat. Általában jellemző a normális myeloid aktivitás, de az esetek kb. felénél myelodysplasia tapasztalható, ugyanakkor a csontvelő myeloid aktivitását nem tükrözi hűen a vérben keringő neutrophil granulocyták száma. A nem leukaemiás eseteknél is vannak elváltozások a vérben: gyakori a leukopenia, sokszor kifejezett granulocytosissal, az esetek kb. negyedében lymphopeniával. Paraneoplasztikus jelenségként kialakulhat nem regeneratív, esetleg haemolyticus anaemia, neutrophilia, lymphocytosis, thrombocytopenia, monoclonalis gammopathia és hypercalcaemia is (GAÁL T., 1999).

3. Anyag és módszer

3. 1. Beteganyag

A vizsgálatban 64 lymphomás beteg vett részt, melyek ivar, kor és fajta szerinti megoszlása változatos volt: közülük 34 volt a kan és 30 a szuka, 5 beteg esett a négy év alatti, 48 a négy és kilenc év közötti és 11 pedig a kilenc évnél idősebb csoportba. A fajtákat tekintve 6 rottweiler, 5 német juhászkutya, 4 magyar vizsla, 4 bullmasztiff, 2 dobermann, 2 berni pásztor, 2 német dog, 1-1 szamojéd, bajor hegyi véreb, spániel, beauceron, bullterrier, staffordshire terrier, amerikai staffordshire terrier, ónémet juhászkutya, dog, lengyelalföldi juhászkutya, argentin dog, fehér puli, bolognese, óriás schnauzer, schnauzer, törpe schnauzer,

golden retriever, boxer, sarplaninac, bordói dog, labrador retriever, újfundlandi, manchester terrier, chau-chau, ír szetter, angol szetter, shi-tzu, erdélyi kopó és 9 keverék eb alkotta a beteganyagot. A vizsgált állatok néhány fontosabb adatát az 1. táblázat mutatja be.

1. Táblázat. A vizsgált betegek főbb adatai

	Törzsszám	Hívónév	Fajta	Ivar	Életkor
1.	160298	Jimbeam	berni pásztor	kan	4 hó
2.	184613	Dzsozi	magyar vizsla	szuka	8 év 10 hó
3.	54045	Bettina	keverék	szuka	8 év 5 hó
4.	41634	Daisy	szamojéd	szuka	6 év 3 hó
5.	126496	Amanda	rottweiler	szuka	4 év 9 hó
6.	124833	Diana	bajor hegyi véreb	szuka	8 év 2 hó
7.	125653	Bessy	spániel	szuka	12 év 4 hó
8.	102281	Dóri	beauceron	szuka	2 év 5 hó
9.	129505	Rozi	berni pásztor	szuka	5 év 8 hó
10.	133749	Rico	német dog	kan	9 év
11.	133101	Pici	német juhászkutya	szuka	7,5 év
12.	102967	Chela	bullterrier	szuka	7 év
13.	13402	Kyra	staffordshire terrier	szuka	9 év 1 hó
14.	145730	Lady	rottweiler	szuka	3 év 7 hó
15.	138563	Denise	dobermann	szuka	7 év 7 hó
16.	35889	Kállí	ónémet juhászkutya	szuka	7 év 7 hó
17.	144933	Cili	dog	szuka	8 év 9 hó
18.	101310	Fanny	magyar vizsla	szuka	9 év 4 hó
19.	81545	Bukfenc	lengyelalföldi juhászkutya	kan	8 év 4 hó
20.	138053	Edgár	argentín dog	kan	6,5 év
21.	142679	Lótusz	bullmasztiff	szuka	7,5 év
22.	142633	Athosz	dobermann	kan	10,5 év
23.	107357	Brando	rottweiler	kan	5 év 4 hó
24.	146317	Morisz	bullmasztiff	kan	5 év
25.	117272	Csillag	fehér puli	szuka	4 év 9 hó
26.	151792	Betyár	magyar vizsla	kan	9 év 1 hó
27.	162832	Bogi	bolognese	szuka	3 év
28.	151252	Rony	keverék	kan	7,5 év
29.	163884	Bence	airdale terrier	kan	7 év 3 hó
30.	165466	Rambó	óriás schnauzer	kan	8 év 10 hó
31.	165482	Vörös	keverék	kan	12 év

	Törzsszám	Hívónév	Fajta	Ivar	Életkor
32.	153396	Goldi	golden retriever	kan	4 év 5 hó
33.	160246	Rómeó	keverék	kan	10 év 9 hó
34.	153381	Léna	boxer	szuka	8 év
35.	18291	Joss	sarplaninac	kan	10 év 8 hó
36.	147209	Barbi	bordói dog	szuka	5 év 7 hó
37.	158520	Maggie	labrador retriever	szuka	6 év 8 hó
38.	130623	Marci	újfundlandi	kan	5 év 9 hó
39.	168084	Oszkár	rottweiler	kan	7 év
40.	131607	Sandy	bullmasztiff	szuka	6 év 2 hó
41.	16964	Teddy	német juhászkutya	kan	9 év 11 hó
42.	25533	Csoki	keverék	szuka	5 év 8 hó
43.	44300	Vanda	manchester terrier	szuka	9 év 8 hó
44.	87776	Ada	bullmasztiff	szuka	4 év 4 hó
45.	94869	Gusztó	csau-csau	kan	6 év 2 hó
46.	99443	Monty	angol szetter	kan	6 év 3 hó
47.	107243	Brútusz	német dog	kan	5,5 év
48.	107249	Rozsdás	keverék	kan	6 év 3 hó
49.	108075	Szepe	shi-tzu	kan	6 év
50.	108083	Rex	schnauzer	kan	7 év 7 hó
51.	109798	Piki	keverék	kan	10 év
52.	111890	Lord	német juhászkutya	kan	7 év
53.	122361	Panka	erdélyi kopó	szuka	5 év
54.	112867	Betti	ír szetter	szuka	6 év 3 hó
55.	114773	Ax	rottweiler	kan	7,5 év
56.	115200	Dani	keverék	kan	6 év 3 hó
57.	115300	Brend	német juhászkutya	kan	8 év
58.	115574	Lady	német juhászkutya	szuka	5 év
59.	115743	Tálész	amerikai staffordshire terrier	kan	3 év 1 hó
60.	116405	Alma	törpe schnauzer	szuka	5 év
61.	117212	Scooby	német dog	kan	5 év 4 hó
62.	117449	Artúr	magyar vizsla	kan	3 év 5 hó
63.	117576	Dolfi	rottweiler	kan	6 év
64.	121476	Plútó	keverék	kan	5 év

3. 2. Vizsgálati módszerek

A betegek többnyire generalizált nyirokcsomó-megnagyobbodás miatt kerültek kivizsgálásra lymphomagyánúval az Állatorvos-tudományi Kar Belgyógyászati Tanszékének Kisállat Klinikáján, 37,5%-uknál (24 esetben) állapotromlás is jelentkezett. A fizikális vizsgálat mellett minden esetben történt vérvizsgálat, csontvelő aspiráció és teljes műtéti nyirokcsomókimetszés.

A fizikális vizsgálat során minden szervrendszert megvizsgáltak, de különös figyelmet fordítottak a lymphomában gyakrabban érintett szervekre. Figyelemmel voltak a bőr és a nyálkahártyák esetleges elváltozásaira (anaemia, icterus, plakkok, csomók, erythemás, alopeciás területek), megvizsgálták a testtájéki nyirokcsomókat. Megfigyelték a légzés típusát, a has vizsgálatkor különös figyelmekkel voltak a terimenövekedés meglétére, tapintásos vizsgálatokkal felkeresték a májat, a lépét, a veséket, vizsgálták azok méretét, tapintatát, esetleges fájdalmasságát, ellenőrizték az esetleges szabad hasúri tartalom meglétét. Részletesen megvizsgálták a mozgás szervrendszerét és az idegrendszert, különös tekintettel a bénulások és a sántaság előfordulására. Az így kapott fizikális lelet alapján történt a betegek „a” vagy „b”, azaz az általános állapotromlás tüneteit mutató vagy nem mutató alstádiumba besorolása (a vizsgálatban szereplő 64 páciens közül 24 volt „b” alsádiumba sorolható).

A fizikális vizsgálatot képző mőszeres diagnosztikai módszerekkel egészítették ki: mellkasi röntgent és hasi- valamint szívultrahang-vizsgálatot végeztek az egyes szervek érintettségének pontosabb ismerete végett, a gyanú kizárására vagy megerősítésére. Az elváltozott szervekből több alkalommal ultrahang-vezérelt aspirációs cytológiai mintavétel is történt.

A vérvétel általában a vena cephalica antebrachiiból történt kanülálás után, két vérvételi csőbe, hiszen a haematológiai vizsgálatokhoz gyári EDTA-s vérvételi cső, a biokémiai vizsgálatokhoz pedig gyári heparinos cső használatos.

A haematológiai vizsgálat Abacus/Arcus Haematology Analytzer Piatron GmbH, Wien, Austria típusú haematológiai aztoma használatával történt, a kapott értékek a fajnak megfelelő referencia tartományok ismeretében kerültek kiértékelésre. A vörsejtek mennyiségi paraméterei mellett a morfológiai tulajdonságok is figyelmet kaptak. A vizsgált paraméterek között szerepelt a vörösvértestek és a fehérvérsejtek mennyiségi és minőségi paraméterei, és a

vérlemezkek száma. Így a vizsgált értékek a következők voltak: a vörösvértestek száma, a vér haemoglobintartalma, a haematokrit, a vörösvértestek átlagos térfogata (MCV), a fehérvérsejtszám valamint ezen belül az egyes fehérvérsejtípusok mennyisége, így a „szegment”, „jugend”, „stab”, eosinophil és basophil granulocyták, lymphocyták, monocyták, az esetlegesen előforduló lymphoblastok és atípusos fehérvérsejtalakok százalékos megoszlása, valamint a thrombocytaszám. A vérsejtek száma, morfológiája a vérképzésben résztvevő szervek működésére utal.

A vér biokémiai vizsgálata során a legtöbb esetben meghatározták a plazma összfehérje, albumin, ALT (alanin-transzamináz), ALKP (alkalikus foszfatáz), amiláz, lipáz, összkoleszterin, karbamid, kreatinin, foszfát, összkalcium és LDH (laktát-dehidrogenáz) értékeit, valamint az esetek kisebb részében a vérben található glükóz, triglicerid, GGT (γ -glutamil transzferáz) és CK (kreatin-kináz) mennyiségét is. Ezek közül a paraméterek közül a máj állapotára, működésére utal az ALT (májsejtenzim), az ALKP (obstrukciós enzim), a GGT (májsejtkárosodásban is nő az értéke, de epeútkárosodásban kifejezettebben), az albumin- és a karbamidkoncentráció valamint az összkoleszterin-koncentráció, a vesék működését jelzi az albumin, a karbamid és a kreatininszint. Az összfehérje-koncentráció jelzi a fehérje-anyagcsere állapotát, a kalcium- és foszfátkoncentráció pedig az ionhomeosztázisra utal, valamint nagyobb mennyiségű foszfát szabadulhat fel bizonyos sejtek károsodásakor is. Az amiláz- és lipázkoncentrációk főként a hasnyálmirigy állapotát jelzik, míg az LDH és CK enzimkoncentrációk magas értékei általában izomkárosodásra utalnak, de széteső sejtekből is felszabadulhatnak (GAÁL T. - VAJDOVICH P., 2004).

A csontvelő aspirációs cytológiai vizsgálatát általános anaesthesiában (propofolos indukció után sevofluránnal történő fenntartással), a terület sebészi előkészítése után a spina iliaca dorsalisból úgynevezett Jamshidi biopsziás tűvel történő mintavételt követően lehet elvégezni. A kinyert csontvelőmintát a fecskendőből tárgyelmezre kell fűjni, majd belőle kenetet készíteni. A megszáradt, fixált keneteket Diff-Quick festés után lehet fénymikroszkóppal vizsgálni.

Első lépésben a minta sejtűségét kell meghatározni, ami szubjektív feladat. Ezt követően történik az erythroid, myeloid és lymphoid sejtvonalak különböző érési alakjainak az azonosítása, morfológiai értékelése és egymáshoz viszonyított arányának meghatározása. Az erythroid vonalon meghatározzuk a proerythoblastok, erythroblastok és normoblastok (magvas vörösvérsejtek) arányát, a myeloid vonalon a myeloblastok, promyelocyták, myelocyták, „jugend”, „stab” és „szegment” alakok, eosinophil granulocyták, basophil

granulocyták és monocyták előfordulását vizsgáljuk, a lymphoid vonalon pedig a lymphoblastok, valamint a nagy- és kis lymphocyták magvas sejtekhez viszonyított arányát határozzuk meg. Ezek mellett figyeljük a megakaryocyták és a plazmasejtek előfordulását is. Minden csontvelőkenetben egy arra alkalmas, vékony területen 200-250 magvas sejtet kell megszámolni, és az egyes sejtípusok százalékos megoszlását meghatározni.

3. 3. Statisztikai vizsgálatok

A vizsgálatok során kapott adatok statisztikai kiértékeléséhez Pearson-féle korreláció-analízist végeztünk Sppss for windows 12.0 programmal, és Student-féle, kétmintás, kétszélű, nem egyenlő varianciájú t-próbát végeztünk. Ez utóbbi esetében F-próbával ellenőriztük, hogy a t-próba elvégezhető-e. A t-próbával kapott statisztikailag szignifikáns eredmények esetében egyikben sem volt F-próbával a két csoport között 0,05-nél kisebb érték.

A csontvelő és a vér különböző paraméterei közötti kapcsolatot (koprrrelációt) a Pearson-féle próbával végeztük. A korreláció-analízis egy olyan matematikai módszer, ami két változó közti kapcsolat meglétét vizsgálja. Két változó között lehet egyenes arányú, fordított arányú és hiányzó kapcsolat, ekkor rendre pozitív, negatív és nem létező korrelációról beszélünk. A korreláció mérőszáma a korrelációs koefficiens, melynek jele r, értéke 0 és 1 között változik; kiszámításakor a mértékegységeket nem kell figyelembe venni. A korrelációs koefficienst a következő képlet alapján számoljuk:

$$r = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}}$$

ahol x és y a két változó, amelyek között a kapcsolat meglétét vizsgáljuk (x és y tetszőlegesen felcserélhető egymással). Ha r értéke 0,25-nél kisebb, akkor a két változó közt nincs korreláció, vagy az igen gyenge; ha r 0,25-0,5 közötti, akkor a korreláció gyenge; ha r 0,5-0,75 közötti értéket vesz fel, akkor mérsékelten erős – erős korrelációról beszélünk, ha pedig r nagyobb, mint 0,75, abban az esetben a két változó közötti korreláció igen erős (<http://xenia.sote.hu/hu/biosci/docs/biometr/stkukore.ppt>).

A t-próba, mint statisztikai módszer segítségével két csoport értékei közti kapcsolat meglétét tudjuk vizsgálni a két csoportba tartozó értékek változásának az összehasonlításával. Ehhez a lymphomák szövettani típusainak megfelelően számos csoportot hoztunk létre, amelyek között több változót elemeztünk 2-2 csoportonként a Student-féle t-próbával.

4. Eredmények

4. 1. Pearson-féle korreláció-analízis

1.) A Pearson-féle korreláció-analízis azt bizonyítja, hogy a plazmasejtek aránya a csontvelőben összefüggést mutat a myeloid sejtvonallal arányával. Erre az összefüggésre a korrelációs koefficiensek (r) értékeit a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis I.

Plazmasejt a csontvelőben (%):	Rubriblast (RB) a csontvelőben (%)=	0,541(**)
Plazmasejt a csontvelőben (%):	Normoblast (NB) a csontvelőben (%)=	0,301(*)
Plazmasejt a csontvelőben (%):	Promyelocyta (PMC) a csontvelőben (%)=	0,724(**)
Plazmasejt a csontvelőben (%):	Myelocyta (MC) a csontvelőben (%)=	0,681(**)
Plazmasejt a csontvelőben (%):	Jugend neutrophil granulocyta csontvelőben (%)=	0,551(**)
Plazmasejt a csontvelőben (%):	Stab neutrophil granulocyta a csontvelőben (%)=	0,343(*)
Plazmasejt a csontvelőben (%):	Szegmentált neutrophil granulocyta a csontvelőben (%)=	-0,417(**)
Plazmasejt a csontvelőben (%):	Eosinophil granulocyta a csontvelőben (%)=	0,474(**)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

2.) A lymphoblastok, illetve nagy lymphocyták aránya a csontvelőben fordított arányban áll a myeloid precursorsejtek és szegmentált neutrophil granulocyták arányával. Az összefüggésre a korrelációs koefficienseket (r) a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis II.

Lymphoblast a csontvelőben (%):	Stab a csontvelőben (%)=	-0,269(*)
Lymphoblast a csontvelőben (%):	Szegmentált neutrophil granulocyt a csontvelőben (%)=	-0,267(*)
Lymphoblast a csontvelőben (%):	Eosinophil granulocyt a csontvelőben (%)=	-0,275(*)
Nagy lymphocyt a csontvelőben (%):	Szegmentált neutrophil granulocyt a csontvelőben (%)=	-0,454(**)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

3.) A csontvelőben a nagy lymphocyták megjelenése egyenes arányban áll a myeloid precursorsejtek arányának növekedésével. Erre az összefüggésre a korrelációs koefficienseket (r) a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis III.

Nagy lymphocyt a csontvelőben (%):	Myeloblast (MB) a csontvelőben (%)=	0,323(*)
Nagy lymphocyt a csontvelőben (%):	Promyelocyt (PMC) a csontvelőben (%)=	0,392(*)
Nagy lymphocyt a csontvelőben (%):	Myelocyt (MC) a csontvelőben (%)=	0,306(*)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

4.) A thrombocyt sejtvonál aktivitása, vagyis a megakaryoblastok, megakaryocyták megjelenése (megjelennek vagy nem : + vagy -) együtt jár csaknem az összes sejtvonál arányának megjelenésével. Erre az összefüggésre a korrelációs koefficienseket (r) az 5. táblázat szemlélteti.

5. táblázat. Pearson-féle korrelációs-analízis IV.

Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Prorubryblast (PRB) a csontvelőben (%)=	0,495(**)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Rubryblast (RB) a csontvelőben (%)=	0,498(**)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Normoblast (NB) a csontvelőben (%)=	0,349(**)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Promyelocyt (PMC) a csontvelőben (%)=	0,454(**)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Myelocyt (MC) a csontvelőben (%)=	0,379(**)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Jugend neutrophil granulocyt a csontvelőben (%)=	0,614(**)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Stab neutrophil granulocyt a csontvelőben (%)=	0,554(**)
Megakaryocyt +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Szegmentált neutrophil granulocyt a csontvelőben (%)=	-0,426(**)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Eosinophil granulocyt a csontvelőben (%)=	0,306(*)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Lymphoblast (LB) a csontvelőben (%)=	-0,276(*)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Kis lymphocyt a csontvelőben (%)=	-0,371(**)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Nem diagnosztizálható blaszt (NDBLAST) a csontvelőben (%)=	0,413(**)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Megakaryocyt (MKC) a csontvelőben (%)=	0,917(**)
Megakaryocyt, -blast +/- (van vagy nincs) a csontvelőben:	Szegmentált neutrophil granulocyt a csontvelőben (%)=	0,260(*)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

5.) Az inorganikus foszfát koncentrációja és a laktát dehidrogenáz (LDH) aktivitása összefüggést mutat a fehérvérsejtek, ill. a neutrophil granulocyta abszolút számának növekedésével. A korrelációs koefficiensek (r) értékeit a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis V.

Inorganikus foszfát a vérben (mmol/l):	Fehérvérsejtszám a vérben (G/l)=	0,419(**)
Inorganikus foszfát a vérben (mmol/l):	Abszolút szegmentált neutrophil granulocyta a vérben (G/l)=	0,372(**)
Inorganikus foszfát a vérben (mmol/l):	Abszolút stab neutrophil granulocyta a vérben (G/l)=	0,577(**)
LDH (laktát-dehidrogenáz) a vérben (U/l):	Abszolút szegmentált neutrophil granulocyta a vérben (G/l)=	0,274(*)
LDH (laktát-dehidrogenáz) a vérben (U/l):	Abszolút neutrophil granulocyta a vérben (G/l) =	0,285(*)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

6.) A lymphoma stádiumának fokozódása együtt jár a myeloid precursorsejtek, a plazmasejtek, a lymphoblastok és a nagy lymphocyták arányának emelkedésével a csontvelőben. Ugyanakkor a szegmentált neutrophil granulocyta és a monocyta sejtvonal aránya csökken.

Nagyobb stádium besorolás, vagyis a lymphoma fokozottabb mértékű előrehaladása a szervezetben együtt jár a vér haemoglobin- és glükózsintjének csökkenésével, valamint a kis lymphocyták arányának, az összfehérje koncentrációjának és az LDH aktivitásának emelkedésével. Az összefüggésekre vonatkozó korrelációs koefficienseket (r) a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis VI.

Stádium:	Promyelocita (PMC) a csontvelőben (%)=	0,280(*)
Stádium:	Myelocita (MC) a csontvelőben (%)=	0,260(*)
Stádium:	Szegmentált neutrophil granulocyta a csontvelőben (%)=	-0,509(**)
Stádium:	Promonocita, monocita a csontvelőben (%)=	-0,273(*)
Stádium:	Plazmasejt a csontvelőben (%)=	0,325(*)
Stádium:	Lymphoblast (LB) a csontvelőben (%)=	0,419(**)
Stádium:	Nagy lymphocita a csontvelőben (%)=	0,392(*)
Stádium:	A vér haemoglobin koncentrációja (g/l)=	-0,251(*)
Stádium:	Lymphocita a vérben (%) =	0,312(*)
Stádium:	Totál protein (g/l) =	0,278(*)

Stádium:	Vér glükóz (mmol/l)=	-0,698(*)
Stádium:	Laktát-dehidrogenáz (LDH) a vérben (U/l) =	0,287(*)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

7.) Minél rosszabb a betegek alstádiumba való sorolása, vagyis az állapotromlással járó tünetek megjelenése, annál nagyobb a csontvelőben a lymphoblastok aránya, annál kisebb a thrombocyta sejtvonal aránya és annál kisebb a túlélési idő is. Az összefüggésekhez tartozó korrelációs koefficienseket (r) a 8. táblázat tartalmazza.

8. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis VII.

Alstádium:	Lymphoblast (LB) a csontvelőben (%)=	0,283(*)
Alstádium:	Megakaryocita (MKC) a csontvelőben (%)=	-0,404(**)
Alstádium:	Megakaryocita +/- (van vagy nincs) a csontvelőben=	-0,334(**)
Alstádium:	Teljes túlélés (hónap)=	-0,308(*)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

8.) A T-sejtes és a B-sejtes lymphoma abban különbözik a csontvelő leletek alapján, hogy az egyikben (T-sejtes) nő, és a másikban pedig (B-sejtes) inkább csökken a szegmentált neutrophil granulocyták aránya. A korrelációs koefficienseket (r) a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat Pearson-féle korreláció-analízis VIII.

T-sejtes lymphoma:	Szegmentált neutrophil granulocytá a csontvelőben (%)=	0,253(*)
B-sejtes lymphoma:	Szegmentált neutrophil granulocytá a csontvelőben (%)=	-0,253(*)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

9.) A T-lymphoblastos lymphomában kisebb a vérben a stab neutrophilok aránya, valamint ezek a betegek már az első vizsgálatkor is nagyobb stádiumban voltak. A korrelációs koefficienseket (r) a 10. táblázat mutatja be.

10. táblázat Pearson-féle korreláció-analízis IX.

T-lymphoblastos lymphoma:	Stab neutrophil granulocyt a vérben (%)=	-0,280(*)
T-lymphoblastos lymphoma:	Stádium=	-0,254(*)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

10.) A diffúz nagy B-sejtes lymphomában a vér inorganikus foszfát-szintje és a csontvelő basophil granulocyt szintje fokozottabb. Az összefüggéshez tartozó korrelációs koefficienseket (r) a 11. táblázat tartalmazza.

11 táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis X.

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma:	Basophil granulocyt (BG) a csontvelőben (%)=	0,401(**)
Diffúz nagy B-sejtes lymphoma:	Inorganikus foszfát-koncentráció a vérben (mmol/l)=	0,502(**)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

11.) A Burkitt lymphoma egy kifejezetten agresszív, rossz kórjóslatú típus, kialakulása együtt jár a vörösvérsejtek számának, a haematokrit-értéknek és a haemoglobin-koncentrációnak a csökkenésével, míg a máj enzimpáraméterei fokozódnak. Ezen összefüggések korrelációs koefficiensei (r) a 12. táblázatban láthatók.

12. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis XI.

Burkitt-lymphoma:	Vörösvérsejtszám a vérben (T/l)=	-0,288(*)
Burkitt-lymphoma:	A vér haemoglobin-koncentrációja (g/l)=	-0,349(**)
Burkitt-lymphoma:	Haematokrit (l/l)=	-0,340(**)
Burkitt-lymphoma:	Alkalikus foszfátáz (ALKP) a vérben (U/l)=	0,389(**)
Burkitt-lymphoma:	γ -glutamil-transzferáz (GGT) a vérben (U/l)=	0,960(**)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

12.) A B-lymphoblastos lymphoma/leukaemia típusban fokozottabb a nagy lymphocyták megjelenése a csontvelőben, nagyobb a stab neutrophil granulocyták aránya és az összfehérje koncentráció a vérben. A korrelációs koefficienseket (r) a 13. táblázat tartalmazza.

13. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis XII.

B-lymphobalstos lymphoma:	Nagy lymphocyt a csontvelőben (%)=	0,829(**)
B-lymphobalstos lymphoma:	Abszolút stab neutrophil granulocyt a vérben (G/l)=	0,271(*)
B-lymphobalstos lymphoma:	Totál protein (g/l) =	0,620(**)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

13.) A B-lymphocytás lymphoma megjelenése együtt jár a plazmasejtek, a kis lymphocyták, a nem meghatározható blaszt sejtek és a fiatal thrombocyt alakok fokozott arányával a csontvelőben. Ugyanakkor a vérben magasabb alanin-transzamináz aktivitást (ALT) okoz. Az összefüggésekhez tartozó korrelációs koefficienseket (r) a 14. táblázat szemlélteti.

14. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis XIII.

B-lymphocytás lymphoma:	Plazmasejt a csontvelőben (%)=	0,329(*)
B-lymphocytás lymphoma:	Kis lymphocyt a csontvelőben (%)=	0,271(*)
B-lymphocytás lymphoma:	Nem diagnosztizálható blaszt sejt (NDBLAST) a csontvelőben (%)=	0,387(*)
B-lymphocytás lymphoma:	Promegakaryocyt (Pro-MKC) a csontvelőben (%)=	0,636(**)
B-lymphocytás lymphoma:	Alanin-transzamináz (ALT) a vérben (U/l)=	0,401(**)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

14.) A recidívamentes túlélés akkor magasabb, ha a csontvelő vörösvérsejt sejtvonalának fiatal alakja, a stab neutrophilok, a basophil granulocyták aránya a csontvelőben és a haemoglobinkoncentráció a vérben nagyobb. Ezen összefüggések korrelációs koefficienseit (r) a 15. táblázat mutatja be.

15. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis XIV.

Recidívamentes túlélés (hónap):	Prorubryblast (PRB) a csontvelőben (%)=	0,296(*)
Recidívamentes túlélés (hónap):	Stab neutrophil granulocyta a csontvelőben (%)=	0,409(**)
Recidívamentes túlélés (hónap):	Basophil granulocyta (BG) a csontvelőben (%)=	0,429(**)
Recidívamentes túlélés (hónap):	A vér haemoglobin koncentrációja (g/l)=	0,249(*)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

15.) A teljes túlélési idő arányos a csontvelőben a stab neutrophilok arányának növekedésével, a recidívamentes túlélési idővel és az alstádiummal (l. előbb). Az összefüggésekhez tartozó korrelációs koefficienseket (r) a 16. táblázat tartalmazza.

16. táblázat. Pearson-féle korreláció-analízis XV.

Teljes túlélés (hónap):	Alstádium=	-0,308(*)
Teljes túlélés (hónap):	Stab neutrophil granulocyta a csontvelőben (%)=	0,267(*)
Teljes túlélés (hónap):	Recidívamentes túlélés (hónap)=	0,804(**)

* Szignifikáns korreláció: $p < 0.05$ (kétszélű)

** Szignifikáns korreláció: $p < 0.01$ (kétszélű)

4. 2. Student-féle kétmintás, kétszélű, nem egyenlő varianciájú t-próba

1.) Először a high grade T- és high grade B-lymphomák közti összehasonlítást végeztük el, ezt szemlélteti a 17. táblázat.

17. táblázat. High grade T- és high grade B-lymphomák összehasonlítása egyes csontvelő- és vérparaméterek átlagértékei alapján

	Prorubriblast a csontvelőben (%)	Jugend a csontvelőben (%)	Stab a vérben (%)	Abszolút stab a vérben (G/l)	Inorganikus foszfát a vérben (mmol/l)	Laktát-dehidrogenáz (LDH) (U/l)
B-lymphoblastos, Diffúz nagy B-sejtes, Immunoblastos, Burkitt-like lymphomák	0,370	2,54	4,73	0,76	1,427	406,12
T-lymphoblastos lymphoma	0,042	0,95	1,50	0,16	1,058	227,125
P (szignifikancia szint)=	0,0449	0,0228	0,026	0,010	0,0198	0,0193

A high grade B-lymphomákban a csontvelői haemopoeticus sejtek (prorubryblastok, jugend neutrophilok) aránya és a vér stab neutrophiljainak aránya és abszolút száma, valamint az inorganikus foszfát-koncentráció és az LDH-aktivitás egyaránt fokozottabb, mint az ugyancsak high grade T-lymphomák esetében.

2.) Ezt követően a low grade T- és low grade B-lymphomákat hasonlítottuk össze (18. táblázat).

18. táblázat. Low grade T- és low grade B-lymphomák összehasonlítása egyes csontvelői és vérparaméterek, valamint a recidívamentes és teljes túlélési idők átlagértékei alapján

	Prorubryblast a csontvelőben (%)	Rubryblast a csontvelőben (%)	Myeloblast a csontvelőben (%)	Stab a vérben (%)	Recidívamentes túlélés (hónap)	Teljes túlélés (hónap)
Kis T-sejtes lymphoma	0,000	0,447	0,235	6,000	2,443	3,110
Folikuláris centrumsejtes, Kis B-sejtes, Mantle-típusú lymphomák	0,376	3,084	1,243	3,947	6,487	9,210
P (szignifikancia szint)=	0,003	0,013	0,048	0,026	0,046	0,023

A kismalignitású T-sejtes lymphomák kisebb arányban okoznak haemopoeticus sejtproliferációt (alacsonyabb prorubryblast, rubryblast és myeloblast arány a csontvelőben, alacsonyabb stab neutrophil arány a vérben), mint a low grade B-sejtes lymphomák, ugyanakkor a recidívmentes és teljes túlélési idők is kisebbek.

3.) A low grade B-sejtes és high grade B-sejtes lymphomák közti összehasonlítás eredményeit a 19. táblázat mutatja be.

19. táblázat. Low grade és high grade B-sejtes lymphomák összehasonlítása az egyes betegek vér inorganikus foszfát-koncentrációjának átlaga alapján

	Inorganikus foszfát-koncentráció a vérben (mmol/l)
Folikuláris centrumsejtes, Kis B-sejtes, Mantle-típusú lymphomák	1,157
B-lymphoblastos, Diffúz nagy B-sejtes, Immunoblastos, Burkitt-like lymphomák	1,427
P (szignifikancia szint)=	0,033

A high grade B-sejtes lymphomákban a vérben nagyobb az inorganikus foszfát-koncentráció, mint a kismalignitásúakban.

4.) Végül a leggyakoribb low grade B-sejtes (follicularis centrumsejtes) és a leggyakoribb high grade B-sejtes (diffúz nagy B-sejtes) lymphomákat hasonlítottuk össze, ezt szemlélteti a 20. táblázat.

20. táblázat. A follicularis centrumsejtes és a diffúz nagy B-sejtes lymphoma összehasonlítása bizonyos csontvelő- és vérparaméterek átlagértékei alapján

	Nagy lymphocyták a csontvelőben (%)	Inorganikus foszfát a vérben (mmol/l)
Folikuláris centrumsejtes lymphoma	0,737	1,218
Diffúz nagy B-sejtes lymphoma	0,105	1,569
P (szignifikancia szint)=	0,045	0,020

A diffúz nagy-B-sejtes lymphomában nagyobb a csontvelőben a nagy lymphoid sejtek aránya és a vérben az inorganikus foszfátkoncentráció, mint a follicularis centrumsejtes lymphoma esetében.

5. Megbeszélés

A plazmasejtek korrelációja a myeloid sejtvonallal azt igazolja, hogy a lymphomás betegekben megfigyelhető immunológiai aktivitás együttesen fokozza az ellenanyag-képző sejtek és a sejtes immunitás elemeit képező sejtek aktivitását. Ugyanakkor, nagy valószínűség szerint ez együtt jár a szegmentált neutrophil alakok fokozott kijutásával a csontvelőből.

A lymphoblastok és a nagy lymphoid sejtek megjelenése a csontvelőben elnyomja a myeloid precursorsejteket és a szegmentált (érett) neutrophil granulocytákat a kutyák lymphomájában annak ellenére, hogy jelentősebb myeloszuppresszió nem feltétlenül tapasztalható.

A nagy lymphocyták valószínűleg stimulálják a myeloid precursorsejtek aktivitását, és fokozzák az érett neutrophil granulocyták kijutását a csontvelőből csakúgy, mint a plazmasejtek.

A thrombocytá sejtvonallal aktivitásának fokozódását jelzi a megakaryoblastok és megakaryocyták csontvelőben való megjelenése. Ennek a sejtvonallal az aktivitásfokozódása együtt jár a többi sejtvonallal fokozottabb megjelenésével, ami arra utal, hogy ha a thrombocytá sejtvonallal sejtjeit látjuk a mintában, akkor csaknem biztosak lehetünk abban, hogy a betegnek aktív csontvelőműködése van. A thrombocytá sejtvonallal vérben való fokozott megjelenése a szegmentált neutrophil granulocyták arányának fokozódásával is együtt jár, amely bizonyítja a két sejtvonallal együttes jelentőségét a gyulladásos folyamatokban.

Az inorganikus foszfát és a laktát-dehidrogenáz (LDH) jellemzően magas szinten van a neutrophil granulocytákban, azért ezeknek a paramétereknek a vérplazmában való emelkedése együtt járhat a granulocyták számának emelkedésével, ugyanis a glükózfelvétel és felhasználás nem feltétlenül jár együtt a fagocita-aktivitással (JONES, et al. 2002; MENEKAY, et al 2002).

Érdekes megfigyelés, hogy minél előrehaladottabb a lymphoma a szervezetben, annál fokozottabb mértékű myeloid precursorképződést eredményez. Természetesen a lymphoid sejtvonallal (lymphoblastok, nagy lymphocyták) aránya is nő a csontvelőben, a kis lymphocyták aránya pedig fokozódik a vérben. A glükóz- és a haemoglobinszintek csökkenése paraneoplasticus hatásra alakulhatnak ki, és a daganatos betegséggel együtt járó szervezeti

leromlást mutatják. Az összfehérje-koncentráció és az LDH-aktivitás emelkedése a magasabb stádiumban részben az immunológiai aktivitás miatt bekövetkező globulinszintézis fokozódásának, részben pedig a daganatsejtek magas LDH-aktivitásának köszönhető. Ez utóbbi ismert prognosztikai markernek is tekinthető egyes esetekben (HAFIZ, et al. 2007).

Az alstádium a szervezet jelentős, klinikai tünetekben is megnyilvánuló állapotromlását jelző paraméter. A csontvelőben ekkor már nagy arányban jelennek meg a lymphoblastok, csökken a thrombocyta sejtvonalelemeit jelző megakaryocyták és megakaryoblastok aránya. Ez a sejtvonalelem a legérzékenyebb a myeloszuppressziós folyamatok megjelenése esetén. Ugyanakkor az állapotromlással együtt a túlélési idő is csökken.

A T-sejtes lymphoma valószínűleg azért okoz nagyobb szegmentált neutrophil granulocytarányt a csontvelőben, mert nem stimulálja azok fokozottabb kijutását a csontvelőből, ill. nem stimulálja annyira a myeloid sejtvonalelem fiatal alakjainak megjelenését, amelyek szaporodása csökkenti a szegmentált (érett) alakok arányát. A T-lymphocyták ismertesen nem szintetizálnak GM-CSF-t (granulocytá, monocytá colony stimulation factor), így nem csoda, hogy a B-lymphomákra jellemző a fokozottabb myeloid precursor képződés (TAKEDA, et al. 1991).

A T-lymphoblastos lymphomák jellegzetesen már előrehaladott stádiumban voltak az első vizsgálatkor, mivel ez a típus nagyon agresszív jellegű. Ugyanakkor az előbb említett okoknál fogva a vérben a stab neutrophilok aránya kisebb ebben a lymphomatípustban, minthogy a T-sejtek kevésbé stimulálják a myeloid sejteket.

A basophil granulocytá arány diffúz nagy B-sejtes lymphomában részben immunológiai aktivitás fokozódás miatt, részben pedig a GM-CSF termelésük miatt alakulhat ki. A foszfátszint azért emelkedhet, mert ezek a sejtek könnyen tönkremennek a rossz membránintegritásuk miatt és a cytoplasmájukból a foszfát nagyobb mennyiségben tud kijutni (HUBEL, et al. 1992).

A Burkitt lymphoma gyors lefolyása miatt csökkent vörösvérsejt-számot és romló májfunkciót okoz, amely utóbbi az epeér-elzáródást mutató enzimek aktivitásának fokozódását eredményezi.

A B-lymphoblastos lymphoma/leukaemia típus gyakran jár együtt a csontvelő lymphoid sejt infiltrációjával, ezért is tapasztalható nagyobb lymphoid arány a csontvelőben. A B-lymphoid sejtek által termelt GM-CSF okozhatja a vérben a stab neutrophilok magas számát, az összfehérje koncentráció emelkedése pedig a másodlagos immunológiai aktivitás okozta globulintermelés miatt alakulhat ki.

A B-lymphocytás lymphoma egy indolensebb, kis malignitású forma, a plazmasejtek, a kis lymphocyták, a nem meghatározható blaszt sejtek (össejtek?) és a fiatal thrombocyta alakok fokozott arányával jár együtt, hiszen immunológiailag stimulálja a szervezetet, de nem károsítja a csontvelőt akkora mértékben. Ugyanakkor, a májsejtekből az ALT kijutását eredményezheti és ezáltal okoz májelfajulást.

A recidívamentes túlélési idő érdekes módon összefügg a csontvelő fokozottabb aktivitásával, amelyet a prurubryblastok, a basophil granulocyták és a stab neutrophil granulocyták jellemeznek. Ugyanakkor a haemoglobinkoncentráció is prognosztikusnak minősül.

A teljes túlélési idő hosszabb, ha a lymphomás betegek csontvelője nagyobb arányban tartalmaz stab neutrophil granulocytát, jobb általános állapotban vannak az első vizsgálatkor, és a lymphomájuk a kezelés hatására később recidivál. A GM-CSF hatása, mint immunológiai stimulátor és lehetséges terápiás hatása lymphomában viszonylag nem régóta ismert. A B-sejtes lymphomák kezelésében kidolgoztak egy GM-CSF-vakcinázási megoldást, amellyel jó kezdeti sikereket értek el (YANG, et al. 2005).

A csontvelőben lévő haemopoeticus sejtek fokozottabb aránya jellemzőbb a high grade B-lymphomákban, mint a T-lymphoblastos esetekben, minthogy a T-sejtek kisebb mértékben képeznek GM-CSF-et, így kevésbé stimulálják a csontvelőt myeloid sejtermelésre.

Hasonló a helyzet a low garde lymphomák összehasonlításánál is, tehát a kis malignitású T-sejtes lymphomák kisebb arányban okoznak haemopoeticus sejtproliferációt, mint a low garde B-sejtes lymphomák. Jellemezően a T-sejtes lymphomákra a túlélési idők is kisebbek, mint a B-sejtes esetekben.

A nagymalignitású lymphomák sejtjei érzékenyebbek, rosszabb a membránstabilitásuk, így az inorganikus foszfát-koncentráció is nagyobb lehet a vérben. Ugyanakkor a parathormon-(PTH-) termelés a low garde lymphomákban nagyobb lehet, amely fokozottabb foszfátürítést eredményezhet (FUKASAWA, et al. 2001). Ez azonban ellentétben van azzal a megfigyeléssel, hogy embereknél az akut lymphoblastos leukaemiában tapasztaltak fokozott PTH-termelést. Azonban felmerülhet a high grade lymphomákban jelentkező csökkent vesefunkció hatása is, amely foszfátretenciót eredményezhet.

A diffúz nagy B-sejtes lymphomák és a follicularis centrumsejtes lymphomák elkülönítésekor az előbb említett plazmafoszfát-koncentráció változást tapasztaltuk emellett, hogy a csontvelőben nagyobb arányban jelentek meg nagy lymphoid sejtek.

6. Összefoglalás

Munkánk célja az volt, hogy lymphomás kutyák vérvizsgálata során tapasztalt haematológiai és biokémiai eltérések, a csontvelő aspirációs mintáiban az egyes sejtvonalakhoz tartozó sejtalakok arányeltolódásai, százalékos megoszlása, a betegség stádiuma (a betegség előrehaladottsága, kiterjedése a szervezetben), alstádiuma (állapotromlás tüneteinek megléte illetve hiánya) valamint a szövettani eredmények közötti összefüggéseket keressük, vizsgáljuk. Ehhez 64 páciens vérvizsgálati leletét és csontvelő aspirációs cytológiai mintáját értékeltük a recidívamentes és teljes túlélési idők figyelembe vételével Pearson-féle korrelációvizsgálat és Student-féle kétmintás, kétszélű, nem egyenlő varianciájú t-próba segítségével.

A vizsgálatok során kiderült, hogy pozitív összefüggés van a csontvelőben a plazmasejtek aránya és az erythroid és myeloid sejtvonal legtöbb sejtje (rubryblast, normoblast, promyelocya, myelocya, jugend, stab, eosinophil granulocya) között, ugyanakkor a plazmasejtek arányával ellentétesen változik a szegmentált neutrophil alakok aránya. A lymphoblastok és nagy lymphoid sejtek aránya a csontvelőben fordított arányban áll a csontvelői stab neutrophilok, szegmentált alakok és eosinophil granulocyták arányával, ugyanakkor pozitívan korrelál a fiatal myeloid precursorok (myeloblast, promyelocya, myelocya) arányával a csontvelőben. A thrombocya-sejtvonal aktivitása együtt jár csaknem az összes többi sejtvonal aktivitásával, így a csontvelő működéséről ad tájékoztatást. A vér inorganikus foszfát és LDH (laktát-dehidrogenáz) koncentrációja pozitív összefüggést mutat a fehérvérsejtek és neutrophil granulocyták abszolút számának a növekedésével. A stádiumok szerinti összehasonlítás után azt tapasztaltuk, hogy a magasabb stádiumú betegek csontvelőjében magasabb volt a myeloid precursorsejtek, a plazmasejtek, a lymphoblastok és a nagy lymphocyták aránya, ezzel egyidőben a szegmentált neutrophilok és a monocya sejtvonal aránya pedig csökkent. A magasabb stádiumba sorolás együtt jár a vér haemoglobin- és glükózsintjének csökkenésével és a kis lymphocyták arányának, az összfehérje-koncentrációnak és az LDH aktivitásának az emelkedésével. Az állapotromlás tüneteinek jelentkezése pozitív összefüggést mutat a csontvelőben a lymphoblastok arányával, de ellentétesen változik a csontvelőben a thrombocya sejtvonal aktivitásával és a túlélési idővel. T-sejtes lymphomák esetében nő, B-sejteseknél pedig csökken a csontvelő szegmentált neutrophiljainak aránya. T-lymphoblastos lymphomáknál magasabb volt a stádium-besorolás és kisebb volt a vérben a stab neutrophilok aránya. Azt tapasztaltuk, hogy diffúz nagy B-sejtes lymphomák esetében fokozottabb volt a vér inorganikus foszfát-koncentrációja, és nőtt a csontvelőben a basophil granulocyták aránya. Egy különösen agresszív forma, a Burkitt-

lymphoma együtt jár a vér vörösvérsejt-számának, haemoglobin-koncentrációjának és a haematokritnak a csökkenésével és egyidejűleg a máj egyes enzimpáramétereinek (ALKP - alkalikus foszfatáz, GGT – γ -glutamil-transzferáz) az emelkedésével. B-lymphocytás lymphomák esetében a plazmasejtek, a kis lymphocyták, a nem meghatározható blaszt sejtek és a fiatal thrombocyta alakok magasabb arányát tapasztaltuk a csontvelőben, és a vér ALT (alanin-transzamináz) aktivitása is nőtt. Magasabb recidívamentes túlélési időket tapasztaltunk azokban az esetekben, ahol magasabb volt a csontvelőben a prorubryblastok, stab neutrophilok és basophil granulocyták aránya, valamint a vér haemoglobin-koncentrációja. A teljes túlélési idő akkor volt magasabb, ha nagyobb volt a csontvelőben a stab neutrophilok aránya, magasabb volt a recidívamentes túlélési idő és kedvezőbb volt az alstádiumba sorolás, tehát a betegnél még nem jelentkeztek az állapotromlásra utaló tünetek. High grade T- és high grade B-lymphomák összehasonlításával azt az eredményt kaptuk, hogy a csontvelői prorubryblastok és jugend neutrophilok aránya, valamint a vérben a stab neutrophilok százalékos aránya és abszolút száma, az inorganikus foszfát koncentrációja és az LDH aktivitása egyaránt a high grade B-lymphomáknál volt magasabb. A low grade B-lymphomák szintén magasabb csontvelői haemopoeticus proliferációval (magasabb prorubryblast, rubryblast, myeloblast arány a csontvelőben, magasabb stab neutrophil arány a vérben) járnak, mint a szintén low grade T-lymphomák, és ezzel együtt a recidívamentes és a teljes túlélési idők is hosszabbak. Ha a low grade és high grade B-lymphomákat a vér inorganikus foszfát-koncentrációja alapján hasonlítjuk össze, azt tapasztaljuk, hogy az a nagymalignitású formáknál magasabb értékeket vesz fel. Végül a leggyakoribb kismalignitású B-lymphomában (follicularis centrumsejtes lymphoma) kisebb a csontvelőben a nagy lymphoid sejtek aránya és a vér inorganikus foszfát-koncentrációja, mint a leggyakoribb nagymalignitású B-lymphomában (diffúz nagy B-sejtes lymphoma).

Jóllehet, ezek az eredmények nem alapvelők a betegség diagnosztizálása és a prognózis felállításának szempontjából, mégis fontos, kiegészítő információkkal szolgálnak az állapot súlyosságáról és a várható túléléssel kapcsolatban. Általánosságban elmondható, hogy súlyosabb állapotot jelez a csontvelőben a fiatal myeloid és lymphoid előalakok magas és az érett myeloid alakok alacsony aránya, a vér haemoglobin- és glükózsintjének csökkenése valamint a lymphocyták magas száma, az összfehérje-szint, az inorganikus foszfát-koncentráció és az LDH-aktivitás emelkedése. Rosszabb a prognózis a T-sejtes lymphomáknál, a nagymalignitású formáknál, valamint ha a beteg magasabb stádiumba sorolható és ha már jelentkeztek az állapotromlás tünetei.

7. Summary

The goal of our experiment was to search for and examine the connections between the haematological and biochemical differences in the blood tests of dogs having lymphoma, the shift in the ratio and the proportion of cell forms connected to different cell lines in the aspiration samples of the bone-marrow, the stage (level and extension of the disease) and the substage (presence or lack of symptoms of the worsening state) and the histological results. To do so we analysed the blood tests and the bone-marrow aspiration samples of 64 patients using Pearson's correlation analysis and Student's two sampled, two tailed, non equal variance t-probe, considering the disease-free and overall survival times.

According to the experiments there is positive relevance between the ratio of plasma cells and most of the cells of the erythroid and myeloid cell lines of the bone-marrow (rubryblast, normoblast, promyelocyte, myelocyte, neutrophil metamyelocyte, band neutrophil, eosinophil granulocyte), however the ratio of segmented neutrophils changes contrary to that of the plasma cells. The ratio of the lymphoid cells and the lymphoblasts in the bone-marrow is inversely proportional to the ratio of band neutrophils, segmented forms and eosinophil granulocytes, on the other hand it is in direct proportion to the ratio of young myeloid precursors (myeloblast, promyelocyte, myelocyte) in the bone-marrow. The activity of the platelet cell-line goes together with the activity of nearly all the other cell lines, thus giving information about the functioning of the bone-marrow. The concentration of the inorganic phosphate and LDH (lactate dehydrogenase) of the blood shows positive correlation with the increase of the absolute number of the white blood cells and neutrophil granulocytes. After comparing the samples of the different stages we observed higher ratio of myeloid precursors, plasma cells, lymphoblasts and large lymphocytes in the bone-marrow of the higher stage patients, whereas the ratio of the segmented neutrophils and monocyte cell lines decreased. Getting into a higher stage goes together with a decrease in the blood haemoglobin and glucose level, and an increase in the ratio of small lymphocytes, the total protein concentration and the LDH activity. The manifestation of the symptoms of a worsening stage shows positive correlation with the ratio of the lymphoblasts in the bone-marrow, and negative correlation with the platelet cell line activity and the survival time in the bone marrow. The ratio of the segmented neutrophils in the bone-marrow increases in case of T-

cell lymphoma, and decreases in case of B-cell lymphoma. In case of T-lymphoblast lymphoma the stage classing was higher and the ratio of band neutrophils in the blood was lower. We experienced an increase in the blood inorganic phosphate level and in the ratio of basophil granulocytes in the bone-marrow in case of diffuse large B-cell lymphoma. A highly aggressive type, the Burkitt-lymphoma goes together with the decrease of the red blood cells in the blood, the haemoglobin-concentration and the haematocrite, and the increase of certain liver enzymes (ALKP – alcalic phosphatase, GGT – γ -glutamyl-transpherase). The ratio of plasma cells, small lymphocytes, indeterminable blast cells and young platelets in the bone-marrow was increased as well as the blood ALT (alanin-transaminase) activity in case of B-lymphocyte lymphoma. We got higher disease-free survival times in those cases where the ratio of the prorubryblasts, band neutrophils and basophil granulocytes in the bone-marrow and the blood haemoglobine concentration was higher. The overall survival time was higher in those cases when the ratio of band neutrophils in the bone-marrow was higher, the disease-free survival time was longer and the substage-classing was more favourable, i.e. the patient did not show signs of worsening state. Comparing high grade T- and high grade B-lymphoma, the results showed higher proportion and absolute number of neutrophils, inorganic phosphate concentration and LDH activity in high grade B lymphoma. Low grade B lymphomas also cause higher hemopoetic proliferation in the bone-marrow (increased ratio of prorubryblasts, rubryblasts and myeloblasts in the bone-marrow, increased ratio of band neutrophils in the blood) than low-grade T-lymphomas, and together with this the disease-free and overall survival times are also longer. If we compare the blood inorganic phosphate levels in cases of low grade and high grade B-lymphomas we get that the values are higher in the cases of higher malignity. Finally, in the case of the most frequent low-malignity B-lymphoma (follicle center cell lymphoma), the ratio of the large lymphoid cells in the bone-marrow and the blood inorganic phosphate concentration was lower than in the case of the most frequent high malignity B-lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma).

Although these results are not essential when diagnosing the disease and stating the prognosis, they can still provide important, additional information about the seriousness of the state and the survival expectancy. Generally it can be stated that the increased ratio of the young myeloid and lymphoid precursors and the decreased ratio of the mature myeloid forms in the bone-marrow show a more serious state, as well as the decrease in the blood haemoglobin and glucose level, and the increase in the number of lymphocytes, the total protein level, the inorganic phosphate concentration and the LDH activity. The prognosis is worse in case of T-

cell lymphomas, high malignity forms and if the patient can be classed into a higher stage and if the symptoms of a worsening state are present.

8. Irodalomjegyzék

1. COTTER, S. M., GOLDSTEIN, M. A. 1987. Comparison of two protocols for maintenance of remission in dogs with lymphoma. *Journal of the American Veterinary Association*, 1987. 23. 495-499.
2. FEHÉR Gy. 2000a.: A háziállatok funkcionális anatómiája 1. A mozgás szervei. Budapest: Mezőgazda Kiadó. 244 p.
3. FEHÉR Gy. 2000b.: A háziállatok funkcionális anatómiája 2. Zsigertan. Az emésztőkészülék. A légzőkészülék. A húgyszervek és a nemi készülék. Értan. Budapest: Mezőgazda Kiadó. 322 p.
4. FILÓ A. 2007.: A kiválasztás szervrendszere és immunológia. Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest, oktatási anyag. URL: http://trans.sote.hu/letolt/AOK2/kivalasztas_immun.ppt, Letöltés időpontja: 2010. 07. 31.
5. FUKASAWA, H., KATO, A., FUJIGAKI, Y., YONEMURA, K., FURUYA, R., HISHIDA, A.: Hypercalcemia in a patient with B-cell acute lymphoblastic leukemia: a role of proinflammatory cytokine. *Am J Med Sci*. 2001 Aug; 322(2):109-12.
6. GAÁL T. (szerk.) 1999.: Állatorvosi klinikai laboratóriumi diagnosztika. Budapest: Sík Kiadó. 490 p.
7. GAÁL T. 2002.: Állatorvosi kórélettan előadásvázlatok. Budapest: A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft. 181 p.
8. GAÁL T., VAJDOVICH P. 2004.: Kórélettani gyakorlatok. Budapest: A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft. 172 p.
9. GREENLEE, P. G., FLIPPA, D. A. 1990: Lymphomas in dogs: A morphologic, immunologic and clinical study. *Cancer* 66. () 480-490.
10. GUZSAL E. 1981.: Háziállatok szövettana. Budapest: Mezőgazda Kiadó. 459 p.
11. HAFIZ, MG., MANNAN, MA.: Serum lactate dehydrogenase level in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2007 Dec; 33(3):88-91.
12. HARVEY, J. W. 2001.: Atlas of veterinary haematology Blood and Bone Marrow of Domestic Animals. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 228 p.
13. HUBEL, A., CRAVALHO, EG., NUNNER, B., KÖRBER, C.: Survival of directionally solidified B-lymphoblasts under various crystal growth conditions. *Cryobiology*. 1992 Apr; 29(2):183-98.

14. JONES, HA., CADWALLADER, KA., WHITE, JF., UDDIN, M., PETERS, AM., CHILVERS, ER.: Dissociation between respiratory burst activity and deoxyglucose uptake in human neutrophil granulocytes: implications for interpretation of (18) F-FDG PET images. *J Nucl Med.* 2002 May; 43(5):652-7.
15. KARSAI F., VÖRÖS K. (szerk.) 1999.: Állatorvosi belgyógyászat I. A kutyák és a macskák betegségei. Budapest: PRIM-A-VET Állatgyógyászati Kft. 584 p.
16. KUNOS V., VAJDOVICH P., VÖRÖS K., PERGE E. 2004. A lymphomás kutyák vizsgálata és gyógykezelése során nyert tapasztalatok, különös tekintettel a túlélést befolyásoló tényezőkre. I. rész. *Irodalmi áttekintés Magyar Állatorvosok Lapja*, 126. (2004.) 676-686.
17. MENEKAY, S., OZSAN, GH., DEMIRKAN, F., OZBEK, D., OZCAN, MA., FADÍLOĞLU, M., UNДАР, B.: Effect of granulocyte-colony-stimulating factor on serum lactate dehydrogenase levels and isoenzymes in a rabbit model. *Acta Haematol.* 2002; 107(1):18-22.
18. OWEN, L. N. (ed.) 1980.: *TNM Classification of Tumors in Domestic Animals*. Geneva: World Health Organization. 53 p.
19. PAPP L., VÖRÖS K., MAGDUS M. 1993.: Állatorvosi belgyógyászati diagnosztika I. Budapest: A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft. 233 p.
20. PAPP L. 1994.: Állatorvosi belgyógyászati diagnosztika II. Budapest: A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft. 321 p.
21. SEMJÉN G. (szerk.) 1998.: Állatorvosi gyógyszerteran II. Budapest: A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft. 477. p.
22. TAKEDA, K., HATAKEYAMA, K., TSUCHIYA, Y., IKIISHI, H., KUMAGAI, K.: A correlation between GM-CSF gene expression and metastases in murine tumors. *Int J Cancer.* 1991 Feb 1; 47(3):413-20.
23. TÚRY E. 1990.: Az állatok sejtjei és szövetei II. Általános szövettan. B A kötő- és támasztószövet. Budapest: A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft. 74 p.
24. TÚRY E. 1991.: Az állatok sejtjei és szövetei II. Általános szövettan. A A hámszövet. Avér. Budapest: A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft. 91 p.

25. VALLI VE, JACOBS RM, PARODI AL, VERNAU W, MOORE PF. 2002 *Histological classification of hematopoietic tumors of domestic animals* (2nd series, vol. 8). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and The World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology.
26. VAIL, D. M., MACEWEN, E. G., YOUNG K. M. 2001: Canine lymphoma and lymphoid leukemias In: Withrow, S. J. – Mac Ewen, E. G. et al.: *Small Animal Oncology*, 3rd ed. Philadelphia. 558-584
27. VAJDOVICH P. 2001: A kemoterápiás kezelés eredményei kutyák lymphomájának gyógyításában II. Kisállatpraxis. 2. (1.) 2-8.
28. VÖRÖS K. (szerk.) 1998.: *Belgyógyászati terápiás és diagnosztikai gyakorlatok*. Budapest: A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft. 180 p.
29. VÖRÖS K. (szerk.) 1992.: *Belgyógyászati műszeres diagnosztikai vizsgálatok*. Budapest: A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft. 141 p.
30. YANG, J., KANTER, G., VOLOSHIN, A., MICHEL-REYDELLET, N., VELKEEN, H., LEVY, R., SWARTZ, JR.: Rapid expression of vaccine proteins for B-cell lymphoma in a cell-free system. *Biotechnol Bioeng*. 2005 Mar 5; 89(5):503-11.
31. <http://xenia.sote.hu/hu/biosci/docs/biometr/stkukore.ppt> Letöltés időpontja: 2010. 08. 01.

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki a Belgyógyászati Tanszék és Klinika vezetőjének, Dr. Vörös Károlynak, hogy lehetővé tette eme dolgozat elkészülését. Szintén köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Vajdovich Péternek, akitől rengeteg segítséget kaptam a dolgozat megírásában és a hozzá kapcsolódó munkában, és aki mérhetetlen türelemmel és segítőkészséggel volt irántam. Továbbá köszönöm a Belgyógyászati tanszék és Klinika laboratóriumának dolgozóinak segítőkészségüket, és hogy mindig kedvesen fogadtak.

SZERZŐI JOGI NYILATKOZAT

a szakdolgozatról

Alulírott(név)

.....(évf., szak megnevezése)

kijelentem, hogy

.....
.....
.....

című szakdolgozatom saját kutató munkám eredménye. Hozzájárulok, hogy a szerzői jogok tiszteletben tartása mellett a SZIE Állatorvos-tudományi Könyvtárban és az egyetemi adattárban elhelyezett nyomtatott és elektronikus példányokat az érdeklődők felhasználják az alábbi feltételekkel:

Nyomtatott másolható: részben / egészben

Elektronikus megjeleníthető: belső hálózaton / szabad hozzáféréssel, interneten

Mucsi-Besze Anna Mária

Budapest,