A felnőttkori malignus hematológiai megbetegedések gyakorisága Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében

36 év adatainak elemzése

Jakó János dr.¹ ■ Takács Péter dr.² ■ Szerafin László dr.¹

¹Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósza András Oktatókórház, Hematológiai Osztály, Nyíregyháza

²Debreceni Egyetem, Egészségügyi Kar, Egészségtudományi Intézet, Egészségügyi Informatikai Tanszék, Nyíregyháza

Bevezetés: A szerzők a Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei leukaemia/lymphoma regiszterben 36 év alatt (1983. január 1. és 2018. december 31. között) 5159 újonnan felismert, malignus hematológiai betegségben szenvedő, megyéjükben élő felnőtt beteg adatait rögzítették.

Célkitűzés: Az egyes hematológiai malignitások megyei incidenciájának, az incidencia évek során tapasztalt változásának, valamint hematológiai malignitások társulásának és családon belüli előfordulásának az ismertetése.

Módszer: A regiszter adatainak áttekintése, részletes, statisztikai számításokkal is alátámasztott elemzése.

Eredmények: Megyéjükben a Hodgkin-kór és a non-Hodgkin-lymphoma incidenciája (1,49, illetve 7,12/100 000 lakos/év) kissé elmarad a közölt értékektől, essentialis thrombocythaemia esetében (1,96) meghaladja azt. A többi hematológiai malignitásé megegyezik az irodalmi adatokkal. Az incidencia idők során tapasztalható változása valamennyi entitás esetében egyezik az irodalomból ismert tendenciával. Malignus hematológiai kórképek társulását 35 beteg esetében, familiáris előfordulását 88 családban tapasztalták.

Következtetés: A Hodgkin-kór, a non-Hodgkin-lymphoma és az essentialis thrombocythaemia kivételével az egyes hematológiai malignitások megyei incidenciája egyezik az irodalmi adatokkal, az incidencia idők során tapasztalt változása valamennyi entitás esetében megfelel azoknak. Malignus hematológiai kórképek ilyen nagy számú társulását elemző hazai közlemény nem ismeretes. Az oldalági leszármazottakban, valamint a testvérekben előforduló betegség-társulásokban kimutatott antepozíció nemzetközi viszonylatban is újdonságnak számít.

Orv Hetil. 2020; 161(34): 1400–1413.

Kulcsszavak: malignus hematológiai kórképek, incidencia, hematológiai malignitások társulása, familiaritás, antepozíció

Incidence of haematological malignancies in adults in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary

Analysis of data of a 36-year period

Introduction: During a 36-year period (between January 1, 1983 and December 31, 2018), 5159 adult patients with newly diagnosed haematological malignancy were registered in the leukaemia/lymphoma registry of Szabolcs-Szatmár-Bereg county.

Aim: The review of the incidence of different haematological malignancy in the authors' county, and the changes of incidence from time to time, the associated haematological malignancies, and familial occurrence of malignant haematological diseases.

Method: Detailed analysis of the data of the registry, with statistical analysis of incidence.

Results: The incidence of Hodgkin disease and non-Hodgkin's lymphoma (1.49 and 7.12 new cases, respectively/100 000 inhabitants/year) was a little smaller, that of essential thrombocythaemia was larger than in the published data. The incidence of all other haematological malignancies corresponded to the data of the literature. The change of incidence of all malignant haematological diseases was similar to the published data. In the registry, there were 35 patients with two different malignant haematological diseases appearing simultaneously or successively. During the 36-year period, 88 families with haematological malignancies were recorded in the registry.

Conclusion: With the exception of Hodgkin disease, non-Hodgkin's lymphoma, and essential thrombocythaemia, the incidence of other haematological malignancies corresponded to the data of the literature. The change of incidence in all entities was similar to that observed by other authors. The authors in their country do not know other published data related to associated malignant haematological diseases. The observed anteposition in familial haematological diseases of uncle/aunt and nephew/cousin, and anteposition in malignant haematological diseases of siblings are equally new in the literature.

Keywords: malignant haematological diseases, incidence, associated malignant haematological diseases, familial malignant blood diseases, anteposition

Jakó J, Takács P, Szerafin L. [Incidence of haematological malignancies in adults in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary. Analysis of data of a 36-year period]. *Orv Hetil.* 2020; 161(34): 1400–1413.

(Beérkezett: 2020. február 6.; elfogadva: 2020. március 5.)

Rövidítések

ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; CLL = (chronic lymphocytic leukaemia) krónikus lymphoid leukaemia; CML = (chronic myeloid leukaemia) krónikus myeloid leukaemia; CMPD = (chronic myeloproliferative disorder) krónikus myeloproliferatív kórkép; ET = essentialis thrombocythaemia; MF = primer myelofibrosis; MH = Hodgkin-kór; MM = myeloma multiplex; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; Ph-neg. CMPD = Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív kórkép; PV = polycythaemia vera; szek. = szekunder; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet; WM = Waldenström-féle macroglobulinaemia

Az utóbbi években tapasztalható törekvések ellenére sem rendelkezünk a felnőttkori malignus hematológiai betegségek összességének hazai incidenciájára és egyéb epidemiológiai jellemzőire vonatkozó megbízható adatokkal. A csupán egy-egy entitással foglalkozó munkacsoportok szórványos adatai, valamint hematológiai centrumaink rövidebb-hosszabb időszakot felölelő intézményi statisztikái nem helyettesíthetik az egyes megyék vagy régiók egészére vonatkozó többéves, évtizedes felméréseket, amelyek összességéből a valós országos helyzet könnyen megállapítható lenne.

Az immár 36 éves, Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei leukaemia/lymphoma regiszter adatainak ismertetését azért tartjuk időszerűnek, mert a korábbi, 30 év tapasztalatait összefoglaló, 2013-ban megjelent közleményünk óta sem találoztunk hazai szerzők hasonló munkáival [1]. Ilyenre a külföldi irodalom áttekintése során is csupán egy esetben bukkantunk [2]. Néhány év adatait ismertető közleménnyel is csak elvétve találkozhatunk [3, 4]. Még az egy-egy kiemelt entitás több évtizedre vonatkozó epidemiológiai jellemzőit taglaló közlemények sem gyakoriak [5–11].

A 30 év epidemiológiai jellemzőit bemutató, már említett közleményünkben 3964 beteg adatait ismertettük [1]. Az azóta eltelt hat év során újabb 1195 esetet regisztráltunk, így már 5159 beteg adatai állnak rendelkez-

zésünkre. A jelenlegi, újabb epidemiológiai tárgyú összefoglalást a jelentősen megnövekedett betegszám mellett az egyes entitások évek során tapasztalt incidenciaváltozásának a korábbinál jóval részletesebb statisztikai elemzése indokolja.

Betegek és módszer

A Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei leukaemia/lymphoma regiszterben 36 év alatt (1983. január 1. és 2018. december 31. között) 5159 újonnan felismert, malignus hematológiai betegségben szenvedő, megyénkben lakó felnőtt beteg adatait rögzítettük. A diagnózis megállapítása minden esetben az adott időszakban érvényes diagnosztikus kritériumok alapján történt. Adatgyűjtő munkánk során csak az egyértelmű hematológiai malignitásokat vettük figyelembe, a regisztrált kórképek között nem szerepelnek „megelőző állapotok” (myelodysplasiás szindróma, monoklonális B-sejtes lymphocytosis, meghatározatlan jelentőségű monoklonális gammopathia).

Az adatgyűjtő munka elsődleges célja a morbiditási viszonyoknak a megyén belüli lehető legpontosabb felmérése volt, amit a korszerű hematológiai betegellátás feltételeinek megteremtése szempontjából kezdettől elengedhetetlenül fontosnak tartottunk. Ugyanakkor abban is bízunk, hogy az évek során összegyűlt adatok előbb-utóbb közérdeklődésre is számot fognak tartani, valamint tudományos értékű következtetések levonására is alkalmat teremthetnek. Az érdeklődés megnyilvánulását illetően csalódtunk, a levonható következtetéseket illetően azonban nem. Példaként a familiáris malignus hematológiai kórképek körében felismert, testvérekben is tapasztalt antepozícióval kapcsolatos megfigyeléseinket említhetjük [12].

A regiszter adatainak nagy többségét a mindennapi betegellátó munkánk során rögzítettük, de a szövettani vizsgálattal igazolt vagy boncolás során felismert esetekről is rendszeresen értesültünk. Értékes segítséget kaptunk más megyékben dolgozó hematológusoktól is, el-

sősorban a debreceni kollégáktól, segítségüket ezúton is köszönjük.

A munka jellegéből adódik, hogy az adatgyűjtés során teljességre nem törekedhettünk, bár a teljesség megközelítése hosszú távon nem tűnt irreális célkitűzésnek. Mi sem bizonyítja ezt jobban, mint az, hogy olykor több év eltelte után is bukkantak fel régebbi, addig még nem ismert adatok.

Eddigi munkáinkhoz hasonlóan az incidencia kifejezést jelenleg is következetesen *nyers incidencia* (crude incidence) értelemben használjuk, azaz a 100 000 lakosra jutó évi új esetek számát értjük rajta (új eset/100 000 lakos/év). Sem a lakosság életkor szerinti megoszlásához igazított (age-adjusted/age-specific), sem pedig nemek szerinti megoszlását figyelembe vevő (sex-adjusted/sex-specific/gender-specific) értékekkel nem dolgozunk. Szabolcs-Szatmár-Bereg megye területe 5937 km²; a 36 éves megfigyelési idő alatt lakosainak száma csak mérsékelten csökkent, ezért az incidenciaértékek kiszámítása során egy középértéket (572 000 lakos) vettünk irányadónak.

Az egyes entitások gyakoriságának változására vonatkozó elemzések során első lépésben leíró statisztikai vizsgálatokat végeztünk. Ezt követte a vizsgált változók közötti korrelációs együtthatók meghatározása. A megbetegedések időbeli változását többféle regressziós modell segítségével vizsgáltuk. A könnyebb értelmezhetőség és az összehasonlítás érdekében lineáris modelleket alkottunk. Minden esetben megtörtént a modellek együtthatóinak statisztikai elemzése is, valamint a determinációs együtthatók is meghatározásra kerültek. Az eljárások értékelései 5%-os hibahatár figyelembevételével történtek. Alkalmazott programcsomagok: Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), IBM SPSS V22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

A hematológiai malignitások társulásának elemzésekor a szekunder (szek.) kifejezést kizárólag az időbeli összefüggés jelölésére használjuk, nem pedig az első betegség kezelése és a második kialakulása közötti ok-okozati kapcsolatot értjük rajta.

A megszokottnál gyakrabban utalunk a több mint három évtizedes epidemiológiai megfigyeléseink során írt régebbi közleményeinkre. Egy-egy fontosabb eredmény bemutatásának, összefüggés magyarázatának és irodalmi hivatkozásnak a felesleges ismétlését szeretnénk ezzel elkerülni.

Eredmények

Incidencia

A 36 év alatt 5159 beteg adatait regisztráltuk; a betegek közül 1807 (35%) szenvedett myeloid, 3352 (65%) pedig lymphoid malignitásban. Adataink alapján megyénkben a felnőttek körében felismert malignus hematológiai

1. táblázat | Az 1983 és 2018 között regisztrált 5159 beteg főbb betegségformák szerinti megoszlása

A hematológiai malignitás megnevezése	A regisztrált esetek száma	Az egyes entitások	
		incidenciája (új eset/100 000 lakos/év)	előfordulási gyakorisága (%)
ALL	118	0,57	2,3
MH	306	1,49	5,9
NHL	1466*	7,12	28,4
CLL	925	4,49	17,9
MM	503	2,44	9,8
WM	34	0,17	0,7
AML	664	3,22	12,9
CML	278	1,35	5,4
PV	314	1,52	6,1
MF	141	0,69	2,7
ET	404	1,96	7,8
CMPD	6	0,03	0,1
Összesen:	5159	25,05	100,00

*Az 1466 NHL között 970 (66,2%) nodalis és 496 (33,8%) extranodalis forma fordult elő.

ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; CLL = krónikus lymphoid leukaemia; CML = krónikus myeloid leukaemia; CMPD = krónikus myeloproliferatív kórkép; ET = essentialis thrombocythaemia; MF = primer myelofibrosis; MH = Hodgkin-kór; MM = myeloma multiplex; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; PV = polycythaemia vera; WM = Waldenström-féle macroglobulinaemia

kórképek összességének incidenciája 25,05/100 000 lakos/évnek bizonyult.

Az 5159 hematológiai malignitás főbb betegségformák szerinti megoszlását, az egyes entitások incidenciáját, valamint az 5159 regisztrált eset összességére vonatkozó előfordulási gyakoriságát az 1. táblázatban ismertetjük.

Az akut lymphoid leukaemia (ALL), a Hodgkin-kór (MH), a non-Hodgkin-lymphoma (NHL), a krónikus lymphoid leukaemia (CLL) és a myeloma multiplex (MM) évenkénti előfordulási gyakoriságára vonatkozóan az 1., 2., 3., 4. és 5. ábrákra utalunk. Hasonló szerkezetű ábrákon mutatjuk be az akut myeloid leukaemia (AML), a krónikus myeloid leukaemia (CML), a polycythaemia vera (PV), a primer myelofibrosis (MF) és az essentialis thrombocythaemia (ET) évenkénti előfordulására vonatkozó adatokat, lásd a 6., 7., 8., 9. és 10. ábrákat.

A kis esetszámok miatt a Waldenström-féle macroglobulinaemia (WM) és a krónikus, nem differenciált myeloproliferatív kórkép (CMPD) részletes elemzését nem tartjuk indokoltnak.

Munkánk elsődleges célja az egyes hematológiai malignitások előfordulási gyakoriságának, a gyakoriság 36 év alatt tapasztalt változásának a bemutatása. A betegek nemek szerinti megoszlását és életkori sajátosságait nem

2. táblázat | Malignus hematológiai kórképek társulása (szekunder myeloid malignitások)

Az első hematológiai malignitás		A második (társult) hematológiai malignitás	
megnevezése	felismerésének éve	megnevezése	felismerésének éve
NHL	1991	PV	1996
NHL	1997	AML	2001
MM	1996	CML	2002
MM*	2002	ET	2004
NHL	2004	AML	2005
PV	2006	CML	2010
NHL	2011	AML	2015
MM	2010	AML	2017

*Plasmocytoma multipl. vert. cerv.

AML = akut myeloid leukaemia; CML = krónikus myeloid leukaemia; ET = essentialis thrombocythaemia; MM = myeloma multiplex; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; PV = polycythaemia vera

3. táblázat | Malignus hematológiai kórképek társulása (szekunder lymphoid malignitások)

Az első hematológiai malignitás		A második (társult) hematológiai malignitás	
megnevezése	felismerésének éve	megnevezése	felismerésének éve
PV	1984	NHL	1985
ALL	1994	MH	1996
NHL	1992	Plasmocytoma*	2001
MF	2001	NHL	2003
MH	1975	NHL	2006
NHL	2004	MM	2007
NHL	1996	CLL	2008
CLL	2005	NHL	2011
NHL	2008	CLL	2013
NHL	2001	MM	2014
NHL	2000	MH	2014
CLL	1994	NHL	2015
CLL	2010	MM	2015
MH	2003	NHL	2015
NHL	2000	MM	2017
NHL	2007	CLL	2017
PV	2004	NHL	2018
MH	2004	NHL	2018
MF	2017	ALL	2018

*Plasmocytoma rad. ling. et tons.

ALL = akut lymphoid leukaemia; CLL = krónikus lymphoid leukaemia; MF = primer myelofibrosis; MH = Hodgkin-kór; MM = myeloma multiplex; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; PV = polycythaemia vera

elemezzük, miután az előfordulás gyakoriságát érdemlegesen nem befolyásolják.

Az említetteken kívül ugyanakkor szeretnénk néhány egyéb, megítélésünk szerint nem érdektelen adatra és összefüggésre is felhívni a figyelmet.

Malignus hematológiai kórképek társulása

Adatgyűjtő munkánk során 8 beteg esetében találkoztunk malignus hematológiai betegségek *egyidejű* előfordulásával (egyidejűnek akkor tekintettük a társulásokat, ha a két hematológiai malignitást azonos időben diagnosztizáltuk, illetve felismerésük között fél év vagy annál rövidebb idő telt el). Az *egyidejű társulások* megoszlása: PV + CLL 2, PV + NHL, MF + NHL, MF + MM, MF + CLL, ET + NHL, valamint MM + NHL 1-1 beteg esetében.

Szek. myeloid malignitást ugyancsak 8 beteg esetében tapasztaltunk, a társulások legfontosabb adatait a 2. táblázatban ismertetjük.

Szek. lymphoid malignitás a 36 év alatt 19 betegünkben alakult ki. Közülük 4 esetben már ismert myeloid malignitás után jelentkezett a lymphoid folyamat, 15 esetben pedig már ismert lymphoid malignitást követően újabb, eltérő betegségcsoportba tartozó malignus lymphoid kórképet ismertünk fel. A szek. lymphoid malignitásokra vonatkozó fontosabb adatokat illetően a 3. táblázatban utalunk.

Már ismert *NHL után* jelentkező, eltérő szövettani képpel járó *újabb NHL*-el 7 beteg esetében találkoztunk. Ez utóbbi társulásokat nem részletezzük, csupán a teljesség kedvéért említjük meg.

Családon belüli társulások (familiaritás)

A 36 év alatt 88 esetben észleltük megyénkben malignus hematológiai betegségek családon belüli jelentkezését. Adatgyűjtő munkánk során csak azokat a betegségtársulásokat vettük figyelembe, amelyekben legalább az egyik családtag Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei lakos volt, és legalább egyikük betegsége az említett 36 éves megfigyelési időszakban került felismerésre. Ha betegünk va-

4. táblázat | A társulások rokonsági kapcsolat szerinti megoszlása

Rokonsági kapcsolat	Az érintett családok száma
Nagyszülő-unoka	5
Szülő-gyermek	36*
Nagybácsi/nagynéni-unokaöcs/unokahúg	13
Testvér	20**
Unokatestvér	5
Férj-feleség	9
Összes	88

*35 szülő 1-1 és 1 szülő 2 gyermeke miatt összesen 37 társulás.

**Egy 3 testvért érintő társulás miatt összesen 22 társulás.

1. ábra | Az évente regisztrált akut lymphoid leukaemiás betegek száma
ALL = akut lymphoid leukaemia

lamelyik megyén kívül élő családtagjának betegségét más intézményben állapították meg, vagy 1983 előtt ismerték fel, csak zárójelentéseik és/vagy szövettani leleteik tanulmányozása után tekintettük bizonyítottnak a familiaritást. A rokonok betegségét illetően pusztán anamnesztikus adatokra nem támaszkodtunk.

A társulások rokonsági kapcsolat szerinti megoszlását a 4. táblázatban ismertetjük.

Megbeszélés

Incidencia

A regisztrált 5159 eset főbb betegségformák szerinti megoszlását, az egyes entitások incidenciáját és a teljes betegszámra vonatkozó előfordulási gyakoriságát az 1. táblázatban ismertetjük. A különböző hematológiai malignitásokban az egymást követő években regisztrált betegek számát és statisztikai számításaink legfontosabb eredményeit az 1–10. ábrákon szemléltetjük.

Akut lymphoid leukaemia

Megyénkben az ALL a hematológiai malignitások 2,3%-át, a leukaemiák 5,9%-át képviseli; incidenciája a megye teljes lakosságára vonatkozóan 0,57/100 000 lakos/év. Az incidencia nehezen hasonlítható össze a külföldi adatokkal, amit már a 35 év adatait részletesen elemző munkánkban is hangsúlyoztunk [13]. Az ALL epidemiológiájával foglalkozó közlemények nagy többsége ugyanis a gyermek- és felnőttkori eseteket együtt tárgyalja, példa erre *Dandoit és mtsai* Franciaországnak egy megyénkel csaknem azonos lélekszámú régiójában 30 év alatt regisztrált lymphoid malignitások incidenciájáról beszámoló közleménye [10]. Tovább nehezíti a helyzetet, hogy epidemiológiai elemzéseik során egyes szerzők, kö-

zöttük *Sant és mtsai*, az ALL-t a „precursor lymphoblastic leukemia/lymphoma” betegcsoport részeként tárgyalják [3]. Statisztikai elemzéseink szerint megyénkben az ALL előfordulási gyakorisága a 36 év alatt szignifikáns változást nem mutatott (1. ábra). Az incidencia változását az 1992–2015. évi adatokat elemezve Angliában sem tapasztalták [14].

Hodgkin-kór

A 306 MH a regisztrált hematológiai malignitások 5,9%-át, a lymphoid malignitások 9,1%-át, az összes lymphoma 17,3%-át képviseli. Ez utóbbi egyezik az Európai Rákregiszterben található értékekkel (12–18%) [15]. Incidenciája a vizsgálati periódusban 1,49/100 000 lakos/évnek bizonyult, ami elmarad külföldi közleményekben olvasható adatoktól (2,49–2,90) [3, 4, 11, 16, 17]. A jelentős különbség okát nem ismerjük, magyarázatát adni nem tudjuk [18]. Statisztikai számításaink azt mutatják, hogy az idő előrehaladtával a MH gyakorisága konstansnak tekinthető (2. ábra).

Non-Hodgkin-lymphoma

Amint az 1. táblázatból egyértelműen kiderül, a NHL a leggyakoribb hematológiai malignitás megyénkben: az 1466 NHL (970 nodalis és 496 extranodalis forma) a regisztrált 5159 malignitás 28,4%-át képviseli. A 36 éves vizsgált időszakra vonatkozó átlagos incidenciája 7,12/100 000 lakos/év, ami – hasonlóan a MH incidenciájához – ugyancsak elmarad a különböző európai államokban a 2000-es évek elejétől tapasztalt értékek (5,5–10,5) többségétől [19]. A különbség magyarázatát nem ismerjük, bár nem hagyható figyelmen kívül, hogy a közlemények némelyikében olvasható, 10 fölötti NHL-incidencia megtévesztő lehet, miután egyes szerzők NHL-

2. ábra

Az évente regisztrált Hodgkin-kóros betegek száma

MH = Hodgkin-kór

3. ábra

Az évente regisztrált non-Hodgkin-lymphomás betegek száma

NHL = non-Hodgkin-lymphoma

ként szerepeltetik a CLL-t, illetve ritkábban a MM-et is [20]. Adataink statisztikai elemzése során viszont kiderült, hogy évenkénti előfordulási gyakorisága szignifikáns mértékben, évente 1 fővel növekedett (3. ábra). A NHL gyakoriságának növekedését számos irodalmi adat is jelzi [1].

Krónikus lymphoid leukaemia

A regiszterben szereplő 925 CLL a regisztrált esetek 17,9%-át, a leukaemiák 46,6%-át képviseli; az arányok jól egyeznek Hallek adataival [21]. Megyénkben a CLL incidenciája 4,49/100 000 lakos/év volt, ami megfelel a nyugat-európai és az észak-amerikai adatok átlagának [3, 4, 21]. A CLL epidemiológiai kérdéseivel foglalkozó

korábbi közleményünkben említettük, hogy egyes irodalmi adatok szerint a CLL előfordulási gyakorisága növekszik, mások viszont mérsékelt csökkenésről számolnak be [22, 23]. Statisztikai számításaink szerint megyénkben a CLL előfordulási gyakorisága az idő előrehaladtával szignifikáns mértékben, évente átlag 0,6 fővel növekedett (4. ábra).

Myeloma multiplex

Megyénkben a MM (503 eset) a regisztráltak 9,8%-ában fordult elő. Gyakorisága jól egyezik az irodalmi adatokkal, amelyek szerint a MM csaknem 10%-át képviseli a malignus hematológiai megbetegedéseknek [24].

4. ábra

Az évente regisztrált krónikus lymphoid leukaemiás betegek száma

CLL = krónikus lymphoid leukaemia

5. ábra

Az évente regisztrált myeloma multiplexes betegek száma

MM = myeloma multiplex

A MM-nek a 36 éves időszak egészére vonatkozó incidenciája 2,44/100 000 lakos/év, ami kissé elmarad az irodalmi adatok alapján várhatótól, de a vizsgált hosszú időszak második és harmadik harmadában már megközelíti azt [25, 26]. Jelenlegi adataink szerint az utolsó 10 évben átlagos incidenciája 3,29 volt. Statisztikai számításaink is a MM évenkénti előfordulási gyakoriságának szignifikáns növekedését igazolják, a növekedés éves átlaga 0,4 fő (5. ábra).

Akut myeloid leukaemia

A 36 év alatt 664 AML-es beteg adatait regisztráltuk. A hematológiai malignitások 12,9%-át, a leukaemiák

33,5%-át képviselő AML átlagos incidenciája 3,22/100 000 lakos/év volt, ami lényegében megfelel az irodalmi adatoknak (2,5–3,7) [27, 28]. Az AML gyakorisága többnyire világszerte mérsékelt csökkenési tendenciát mutat, de stagnáló és enyhén növekvő incidenciáról is szó esik (1).

Már az 1990-es évek elején felmerült a kérdés, hogy az 1986. évi csernobili katasztrófa a Csernobiltól mintegy 700 km-re fekvő megyénk leukaemia/lymphoma morbiditását befolyásolta-e. Az 1987 és 1993 közötti epidemiológiai adatokat elemezve kiderült, hogy sem az akut leukaemia (ALL + AML), sem pedig a CML előfordulási gyakorisága nem növekedett a hét év alatt [29]. Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy érdeklő növekedési

6. ábra

Az évente regisztrált akut myeloid leukaemiás betegek száma

AML = akut myeloid leukaemia

7. ábra

Az évente regisztrált krónikus myeloid leukaemiás betegek száma

CML = krónikus myeloid leukaemia

tendenciát az ezt követő évtizedben sem tapasztaltunk, az évente regisztrált AML-es betegek átlagos száma a hétéves periódusban tapasztalt 13,3-del szemben ekkor 14,9 volt. Megjegyzést érdemel, hogy az utolsó 15 évben viszont évente átlagosan 24,2 új esetet regisztráltunk.

Statisztikai számításaink szerint az évente előfordult AML-esetek száma a 36 éves megfigyelési idő egészét elemezve szignifikáns mértékben növekedett, a növekedés éves átlaga 0,5 fő volt (6. ábra).

Krónikus myeloid leukaemia

A 278 CML a hematológiai malignitások 5,4%-át, a leukaemiák 14,0%-át képviseli. A CML megyei incidenciája 1,35/100 000 lakos/év, ami jól egyezik az irodalomban

fellelhető, jelentős szórást (0,69–1,75) mutató adatok átlagával [3–7, 9, 30–35]. Statisztikai számításaink az előfordulási gyakoriságnak az idő előrehaladtával tapasztalható szignifikáns csökkenésére utalnak, a csökkenés éves átlaga 0,2 fő (7. ábra). A CML gyakoriságának növekedését máshol sem tapasztalták [7, 34].

Polycythaemia vera

PV-t a 36 év során a hematológiai malignitások 6,1%-ában, 314 esetben regisztráltunk. Incidenciája 1,52/100 000 lakos/év, ami jól megfelel az irodalomban fellelhető adatok átlagának. Moulard és mtsai 2000 és 2012 között angol vagy francia nyelven publikált 16 tanulmány eredményeit elemezve ugyanis azt találták, hogy a

8. ábra

Az évente regisztrált polycythaemia verás betegek száma

PV = polycythaemia vera

9. ábra

Az évente regisztrált primer myelofibrosisos betegek száma

MF = primer myelofibrosis

Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív kórképek (Ph-neg. CMPD-k) incidenciája az áttekintett közleményekben jelentősen eltér egymástól, PV esetében 0,4–2,8 között ingadozik [36]. Erre a Ph-neg. CMPD-k epidemiológiai jellemzőivel foglalkozó korábbi közleményünkben is utaltunk [37]. A 36 év adatait statisztikailag elemezve a PV incidenciájának szignifikáns növekedését tapasztaltuk, a növekedés éves átlaga 0,3 fő volt (8. ábra).

Primer myelofibrosis

MF-t 141 betegben, a regisztráltak 2,7%-ában észleltünk. Incidenciája 0,69/100 000 lakos/év volt, ami a

PV-hez hasonlóan a közölt értékek átlagának (0,1–1,0) felel meg [36, 37]. A 9. ábrán jól látható, hogy az utolsó három évben (2016–2018) a regisztrált esetek száma jelentősen megnőtt, ami részben a WHO 2016-ban bevezetett új diagnosztikus kritériumaival magyarázható. A statisztikai elemzések ezért csak az 1983 és 2015 közötti időszak adataira terjedtek ki. Megállapítottuk, hogy a MF előfordulási gyakorisága ebben az időszakban konstansnak tekinthető. A 2016-tól előforduló, a korábbiaknál lényegesen magasabb esetszámok nem teszik lehetővé, hogy az alkalmazott regressziós modellel lehessen közelíteni a MF változó időbeli alakulását, ennek igazolására a következő évek esetszámainak ismeretére lesz szükség.

10. ábra Az évente regisztrált essentialis thrombocythaemiás betegek száma
ET = essentialis thrombocythaemia

Essentialis thrombocythaemia

A regiszterben 404 ET-s beteg adatai szerepelnek, a 404 beteg a 36 év alatt regisztrált 5159 hematológiai malignitás 7,8%-át képviseli. Incidenciája 1,96/100 000 lakos/év, ami jelentősen meghaladja a közölt értékek átlagát (0,36–1,7) [36]. Az ET évenkénti előfordulását bemutató 10. ábrát megfigyelve rögtön feltűnik, hogy 1994 előtt csak elvétve fordult elő egy-egy beteg – ez egyértelműen technikai okokkal magyarázható, az 1980-as években ugyanis a thrombocytaszám meghatározása még nem tartozott megyénkben a „rutin” laboratóriumi vizsgálatok közé. Ezért csak az 1994–2018. évi adatokat vettük figyelembe statisztikai számításaink során, amelyekből kiderült, hogy 1994-től az ET előfordulási gyakorisága szignifikánsan növekedett, a növekedés éves átlaga 0,7 fő volt. Kétségtelen azonban, hogy az előfordulási gyakoriság növekedése részben a WHO szerinti diagnosztikus kritériumok változásának is a következménye [38].

A malignus hematológiai kórképek társulása

A különféle hematológiai malignitások egy betegben történő jelentkezése nem gyakori. Az 1983 és 2017 közötti években megyénkben felismert társulásokról a közelmúltban már beszámoltunk [39]. Miután nagyobb számú betegségtársulást célzottan és részletesen elemző külföldi vagy hazai közleménnyel azóta sem találkozunk, a leglényegesebb adatok rövid összefoglalását nem tartjuk feleslegesnek, annak ellenére, hogy 2018-ban csak egy újabb társulást regisztráltunk.

Különböző hematológiai malignitások egyidejű megjelenését 8 beteg esetében észleltük. Közülük 7 betegben myeloid és lymphoid malignitás társulását tapasztaltuk, 1-ben két különféle lymphoid malignitását (MM + NHL). Két malignus hematológiai betegség egyidejű

jelentkezése a betegségek kialakulása iránti fokozott egyéni hajlam lehetőségét veti fel.

Az egymást követően jelentkező malignus hematológiai kórképekre vonatkozó legfontosabb adatokat a 2. és a 3. táblázatban mutatjuk be.

A 2. táblázatban a szek. myeloid malignitásokat ismertetjük. A 8 eset közül 7-ben az elsőként felismert malignitás lymphoid eredetű volt, közülük 4 NHL-es és 3 MM-es betegben alakult ki szek. myeloid malignitás: 4 esetben AML, 1-1 esetben CML, PV és ET. A második hematológiai malignitás átlagosan 4 (1–7) évvel később jelentkezett. Egy PV-s betegünkben négy év elteltével CML-t igazoltunk, a ritka betegségtársulást 2011-ben ismertettük [40].

A szek. lymphoid malignitásokat illetően a 3. táblázatra utalunk. A 19 eset közül csupán 4-ben tapasztaltunk már ismert myeloid kórképhez társuló szek. lymphoid malignitást: 2 PV-s és 1 MF-es betegben NHL-t, 1 másik MF-es esetében pedig ALL alakult ki. Az újabb malignitás megjelenéséig 3 beteg esetében csupán egy-két év telt el, 1 PV-s betegünkben viszont 14 év a társuló NHL kialakulásáig. 15 esetben egy már ismert lymphoid malignitás után egy újabb, más entitásba tartozó lymphoid malignitás alakult ki. 8 esetben NHL, 3-3 esetben CLL, illetve MH, 1-ben ALL volt az elsőként felismert betegség, a társult malignitások között NHL és MM 5-5, CLL 3, MH 2 esetben fordult elő. A szek. lymphoid malignitások az első betegség felismerése után átlagosan 10 (1–31) évvel később jelentek meg.

Már ismert és kezelt NHL után jelentkező újabb, eltérő entitást képviselő NHL-lel a 36 év alatt 7 esetben találkoztunk. Miután a másodikként felismert NHL-ek nem tekinthetők minden kétséget kizáróan az előzőtől független hematológiai malignitásoknak, részletes elemzésüktől eltekintünk, csupán a teljesség kedvéért említjük meg őket.

Köztudott, hogy bármely tumor kemo- vagy radioterápiája után kialakuló szek. malignitás esetében felmerül az ok-okozati összefüggés az első malignus kórkép kezelése és a második kialakulása között. Feltételezzük, hogy ismertetett eseteink némelyikében is az első megbetegedés gyógyszeres és/vagy sugárkezelésének oki szerepe lehetett a társult szek. myeloid vagy lymphoid malignitás kialakulásában. A kérdés részletesebb elemzése nem feladata az epidemiológiai adatok ismertetését célul kitűző munkánknak.

Családon belüli társulások (familiaritás)

A malignus hematológiai betegségek familiáris megjelenésével (azaz legalább két megbetegedés egyazon családon belüli jelentkezésével) kapcsolatos megfigyeléseink részletesebb ismertetése előtt elkerülhetetlen két kifejezés pontos értelmezése. Az *anticipáció* az egymást követő generációkban megjelenő ugyanazon betegség egyre súlyosabb megjelenési formáját és/vagy fiatalabb életkorban történő manifesztációját jelenti. Az *antepozíció* kifejezés viszont arra utal, hogy a második vagy harmadik generációban jelentkező betegség – megjelenési formájának súlyosságától függetlenül – fiatalabb életkorban manifesztálódik, mint az első generációt képviselő betegsége [41].

A társulások rokonsági kapcsolat szerinti megoszlását ismertető 4. táblázatból kiderül, hogy az érintett 88 család közül 36-ban szülő-gyermek betegségtársulással találkozunk. 35 szülő egy-egy és egy szülő két gyermekének betegsége miatt összesen 37 társulást regisztráltunk. Nagyszülő és unokája betegsége 5 családban fordult elő. 13 esetben oldalági (nagybácsi/nagynéni-unokaöcs/unokahúg) betegségtársulást ismertünk fel, unokatestvérek esetében 5-öt. (A házastársakban tapasztalható betegségtársulások nem tekinthetők valódi familiáris leukaemia/lymphomának, a 9 esetben felismert férj-feleség betegségtársulást csupán az érdekesség kedvéért említjük meg.)

Az egyenes ági (szülő-gyermek) társulások között mindössze két olyan talákozunk, amelyben a gyermek betegsége jelentkezett idősebb életkorban, mint a szülőké, azonos életkorban jelentkező betegséggel pedig csupán egy esetben. A társulások döntő többségében, 37-ből 34-ben tapasztalt antepozíció mértéke 24,5 (2–60) év volt. Az 5 nagyszülő-unoka betegségtársulás mindegyikében az unoka volt fiatalabb a betegség jelentkezésekor, mint az érintett nagyszülő, az antepozíció átlagosan 41,5 (21–56) évnek adódott.

A 13 oldalági (nagybácsi/nagynéni-unokaöcs/unokahúg) betegségtársulás mindegyikében a második generáció tagjainak betegsége jelentkezett fiatalabb életkorban, az antepozíció ebben a csoportban 21,8 (4–42) év volt.

A szerzők többsége egyetért abban, hogy a familiáris esetek kialakulásában öröklött hajlam és káros környezeti tényezők együttes hatása játszik döntő szerepet. Az egyenes ági és oldalági leszármazottakban a második

5. táblázat | Malignus hematológiai betegség testvérekben

A betegek (testvérek)				
Neme	Születési éve	Betegsége	A betegség felismerésének éve	Életkor (év) a betegség felismerésekor
Férfi	1925	PV	1993	68
Nő	1943	PV	1978	35
Férfi	1907	CLL	1990	83
Nő	1917	CLL	1993	76
Nő	1937	AML	1996	59
Férfi	1943	NHL	1996	53
Nő	1928	AML	1999	71
Nő	1931	CLL	1982	51
Nő	1973	MH	1999	26
Férfi	1975	MH	1991	16
Férfi*	1945	CLL	1999	54
Nő*	1947	NHL	1996	49
Férfi	1928	PV	2000	72
Nő	1935	PV	1997	62
Nő	1940	PV	1990	50
Férfi	1925	CLL	2000	75
Férfi	1938	CLL	1995	57
Nő	1927	NHL	2002	75
Férfi	1929	AML	2000	71
Férfi	1933	CLL	2003	70
Férfi	1937	CLL	1992	55
Férfi	1926	CLL	2005	79
Nő	1928	NHL	1994	66
Férfi	1940	CLL	2006	66
Nő	1946	CLL	2007	60
Nő	1938	CLL	2001	63
Férfi**	1946	CLL	2008	62
Nő	1931	CLL	2009	78
Férfi***	1932	CLL	2004	72
Férfi	1962	CLL	2012	51
Nő	1972	PV	2012	39
Férfi	1938	CLL	2014	75
Nő	1940	CLL	2010	70
Férfi	1988	MH	2013	25
Nő	1989	MH	2006	17
Nő	1946	WM	2015	69
Nő	1949	NHL	2007	58
Férfi	1947	CML	2014	69
Férfi	1951	CLL	2011	59

*Anyai: CLL

**Cc. testis (1997)

***Cc. planocellulare cutis (2005, 2008), Cc. prostatae (2007)

AML = akut myeloid leukaemia; Cc. = carcinoma; CLL = krónikus lymphoid leukaemia; CML = krónikus myeloid leukaemia; MH = Hodgkin-kór; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; PV = polycythaemia vera; WM = Waldenström-féle macroglobulinaemia

vagy a harmadik generációban tapasztalható antepozíció magyarázatoként a hajlam öröklődését feltételezik, a genetikai ártalom mibenlétét illetően azonban egységes álláspont nem ismeretes. Figyelemre méltóak ebből a szempontból *Rumi és mtsai* megfigyelései [42]. Familiáris krónikus myeloproliferatív betegségeken szenvedő 35 család 75 érintett tagját vizsgálták. A már jól ismert antepozíció mellett azt is tapasztalták, hogy a gyermekekben szignifikánsan rövidebb telomerek fordultak elő, mint szüleikben. Ma már tudjuk, hogy a túlzott telomer-rövidülés telomerdiszfunkcióhoz, genominstabilitáshoz vezet, ami tumor kialakulásában vagy a már meglévő tumor progressziójában nyilvánulhat meg. Mindez hematológiai malignitásokra is érvényes [43–45]. Joggal feltételezhető, hogy a beteg szülőknél kialakult telomer-rövidülés öröklődik, ami az utódokban a betegség kialakulása szempontjából fokozott hajlamot idéz elő.

Egyetlen olyan összefoglaló közleményre bukkantunk csupán, amely kizárólag testvérekben jelentkező hematológiai malignitással (familiáris CLL) foglalkozik [46]. A familiaritással kapcsolatos újabb munkákban sem gyakoriak a testvérekre vonatkozó adatok, és nem is annyira részletesek, hogy megbízható alapul szolgálhatnának az esetleges antepozíció megállapításához. Erre az 1983 és 2016 közötti 34 év alatt összegyűlt adatainkat részletesen elemző közleményünkben is utalunk [12]. A testvérekben észlelt betegségtársulások legfontosabb adatait az 5. táblázat tartalmazza. A 18 testvérpárban és egy 3 testvért magában foglaló kis csoportban megjelenő malignus hematológiai betegség összesen 21 társulás adatainak elemzésére adott lehetőséget. Közülük 13-ban azonos (7-ben CLL-CLL, 4-ben PV-PV, 2-ben MH-MH), 8-ban különböző (2-2 esetben AML-NHL, illetve CLL-NHL, 1-1 esetben AML-CLL, CML-CLL, PV-CLL és WM-NHL) hematológiai malignitás társulását tapasztaltuk. Fontos megfigyelés, hogy mind a 21 társulás esetében a fiatalabb testvér betegsége jelentkezett fiatalabb korban, mint az idősebbé. Az antepozíció átlagosan 11,1 (1–33) év volt.

Bár a testvérekben megjelenő hematológiai malignitások nagy többségében a szülők betegségről nem tudunk (magunk is csak egy ilyen társulással találkoztunk a 36 év alatt), nem zárható ki annak lehetősége, hogy a gyermekek rövid telomereket örökölnék, és a második (vagy harmadik) gyermek fogantatásakor a szülők életkorának előrehaladtával még rövidebb telomerek öröklődnek át, mint az első gyermek esetében. A rövidebb telomerek okozta kifejezettebb genominstabilitás magyarázhatja a később született gyermekekben (testvérben) a betegség fiatalabb életkorban történő megjelenését [12].

Következtetések

Valamennyi malignus hematológiai betegség előfordulási gyakoriságát és gyakoriságuk évek során tapasztalt változását ismertető újabb hazai közlemény a 30 év adatait

elemző korábbi munkánk megjelenése óta sem született. Jelenlegi adatainkból kiderült, hogy a MH és a NHL 36 évre vonatkozó átlagos incidenciája megyénkben kissé elmarad a külföldi közleményekben található értékektől; ennek okát nem ismerjük, magyarázatát adni nem tudjuk. A CLL, MM, AML, CML, PV és MF incidenciája megfelel a publikált adatoknak, az ET gyakorisága ugyanakkor meghaladja az ismertetett értékeket. ALL-re vonatkozóan megbízható összehasonlítási adatokkal nem rendelkezünk. Az egyes hematológiai malignitások évek során tapasztalt változása valamennyi entitás esetében egyezik a különböző országokban észlelhetővel.

Epidemiológiai munkánk legfontosabb „hozádékának” a familiaritás kérdésével kapcsolatos megfigyeléseinket tartjuk. Már az 1983 és 2000 közötti, első 13 év adatait összegezve megállapítottuk, hogy nem csupán azonos, hanem különböző, lényegében bármelyik malignus hematológiai betegség első-második vagy első-harmadik egyenes ági generációban történő jelentkezése esetén a külföldi szerzők által tapasztalt antepozíció megyénkben is megfigyelhető. Az oldalági leszármazottakban kimutatott antepozíció ugyanakkor hazai és nemzetközi viszonylatban is új megfigyelés volt. A most ismertetett, hosszú (36 éves) megfigyelés eredményei akkori megállapításainkat egyenes ági és oldalági társulásokra vonatkozóan egyaránt megerősítik. A testvérekben tapasztalt, azonos és különböző hematológiai malignitások társulása esetén egyaránt megmutatkozó antepozíció merőben új megfigyelés, hasonlóval a rendelkezésünkre álló irodalomban nem találkoztunk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: J. J.: A Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei leukaemia/lymphoma regiszter létrehozása és gondozása, az irodalomjegyzék összeállítása és a cikk megírása. T. P.: Az ábrák elkészítése és a statisztikai számítások elvégzése. Sz. L.: A regiszter gondozása és a cikk megírása. A cikk végleges változatát mindhárom szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Jakó J, Szerafin L, Nagy P. Incidence of haematological malignancies in adults in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary, between 1983 and 2012. The figures of a thirty-year period – an analysis. [Malignus hematológiai betegségek gyakorisága 1983–2012 között Szabolcs-Szatmár-Bereg megye felnőtt lakossága körében. 30 év adatainak elemzése.] Orv Hetil. 2013; 154: 1858–1864. [Hungarian]
- [2] Broccia G, Longinotti M, Gabbas A, et al. A 30-year epidemiologic survey (1974–2003) of haematological malignancies on the Island of Sardinia: temporal changes in incidence and a geographic comparison of incidence rates. Ann Hematol. 2014; 93: 1041–1049. [Correction: Ann Hematol. 2014; 93: 1051.]

- [3] Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–3734. [Correction: *Blood* 2011; 117: 3477.]
- [4] Smith A, Howell D, Patmore L, et al. Incidence of haematological malignancy by subtype: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105: 1684–1692.
- [5] Chen Y, Wang H, Kantarjian H, et al. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1411–1417.
- [6] Penot A, Preux PM, Le Guyader S, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia and patient survival: results of five French population-based cancer registries 1980–2009. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1771–1777.
- [7] Thielen N, Visser O, Ossenkoppele G, et al. Chronic myeloid leukemia in the Netherlands: a population-based study on incidence, treatment and survival in 3585 patients from 1989 to 2012. *Eur J Haematol*. 2016; 97: 145–154.
- [8] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006; 107: 265–276.
- [9] Maynadié M, Girodon F, Manivet-Janoray I, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote de d'Or (Burgundy, France.) *Haematologica* 2011; 96: 55–61.
- [10] Dandoit M, Mounier M, Guy J, et al. The heterogeneity of changes in incidence and survival among lymphoid malignancies in a 30-year French population-based registry. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1050–1057.
- [11] Solans M, Serra L, Renart G, et al. Incidence and survival of Hodgkin lymphoma patients in Girona (Spain) over three decades: a population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26: S164–S169.
- [12] Jakó J, Szerafin L. Anteposition in malignant hematologic diseases of siblings in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary. Analysis of data of a 34-year period. [Antepozíció testvérekben észlelt malignus hematológiai betegségekben. A 34 éves Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei leukaemia/lymphoma regiszter adataiból levonható következtetések.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1283–1287. [Hungarian]
- [13] Jakó J, Szerafin L. Epidemiologic features of adult lymphoblastic leukemia in Szabolcs-Szatmár-Bereg county (analysis of data of a 35-year period). [A felnőttkori akut lymphoid leukémia epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében (35 év adatainak elemzése).] *Hemat Transzf.* 2018; 51: 41–45. [Hungarian]
- [14] Cancer Research UK. Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) incidence statistics. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-all/incidence> [accessed: March 4, 2020].
- [15] European Cancer Observatory – International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://eco.iarc.fr/> [accessed: March 4, 2020].
- [16] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66: 443–459.
- [17] Smith A, Howell D, Crouch S, et al. Cohort profile: The Hematological Malignancy Research Network (HMRN): a UK population-based patient cohort. *Int J Epidemiol*. 2018; 47: 700–700g. Doi:10.1093/ije/dyy044.
- [18] Jakó J, Szerafin L. Epidemiologic features of Hodgkin lymphoma in Szabolcs-Szatmár-Bereg county (analysis of data of a 35-year period). [A Hodgkin-lymphoma epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében (35 év adatainak elemzése).] *Hemat Transzf.* 2019; 52: 115–124. [Hungarian]
- [19] Bosetti C, Levi F, Ferlay J, et al. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? *Int J Cancer* 2008; 123: 1917–1923.
- [20] Luminari S, Cesaretti M, Rashid I, et al. Incidence, clinical characteristics and survival of malignant lymphomas: a population-based study from cancer registry in northern Italy. *Hematol Oncol*. 2007; 25: 189–197.
- [21] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017; 92: 946–965.
- [22] Jakó J, Szerafin L. Epidemiologic features of chronic lymphocytic leukemia in Szabolcs-Szatmár-Bereg county (analysis of data of a 34-year period). [A krónikus lymphoid leukaemia epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében (34 év adatainak elemzése).] *Hemat Transzf.* 2017; 50: 93–100. [Hungarian]
- [23] Dore GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol*. 2007; 139: 809–819.
- [24] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 21–33.
- [25] Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007; 120(Suppl 12): 40–61.
- [26] Jakó J, Szerafin L. Epidemiologic features of myeloma in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary (analysis of data of a 33-year period). [A myeloma epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében (33 év adatainak elemzése).] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1357–1360. [Hungarian]
- [27] Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107: 2099–2107.
- [28] National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia – Acute Myeloid Leukemia (AML). Available from: <https://seer.cancer.gov> [accessed: February 3, 2020].
- [29] Jakó J. Is there any evidence for the Chernobyl-effect in the leukemia/lymphoma registry of Szabolcs-Szatmár-Bereg County (Hungary)? [Tapasztalható-e „Csernobil-effektus” megyénk leukaemia/lymphoma morbiditásában?] *Magy Onkol.* 1996; 40: 89–92. [Hungarian]
- [30] Pheko KJ, Richards MA, Møller H, et al. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in South East England. *Haematologica* 2006; 91: 1400–1404.
- [31] Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009; 22: 295–302.
- [32] Visser O, Trama A, Maynadié M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3257–3266.
- [33] Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015; 29: 1336–1343.
- [34] Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukemia: an update. *Ann Hematol*. 2015; 94(Suppl 2): S241–S247.
- [35] Jakó J, Szerafin L. Epidemiologic features of chronic myeloid leukemia in Szabolcs-Szatmár-Bereg county (analysis of data of a 34-year period). [A krónikus myeloid leukaemia epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében (34 év adatainak elemzése).] *Hemat Transzf.* 2017; 50: 43–47. [Hungarian]
- [36] Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythaemia and polycythaemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014; 92: 289–297.
- [37] Jakó J, Szerafin L. Epidemiologic features of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary (analysis of data of a 33-year period).

- [A Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív kórképek epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében (33 év adatainak elemzése).] Orv Hetil. 2017; 158: 572–578. [Hungarian]
- [38] Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, et al. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythaemia related to a new WHO diagnostic criteria: a population based study. Haematologica 2009; 94: 865–869.
- [39] Jakó J, Szerafin L. Associated malignant hematologic diseases. [Malignus hematológiai kórképek társulása.] Hemat Transzf. 2019; 52: 30–36. [Hungarian]
- [40] Szerafin L, Jakó J. Chronic myeloid leukaemia following polycythaemia vera (A molecularly documented case report). [Polycythaemia verát követően kialakult krónikus myeloid leukaemia (esetismertetés).] Hemat Transzf. 2011; 44: 102–106. [Hungarian]
- [41] Jakó J, Szerafin L, Nagy P, et al. Anticipation in familial malignant haematologic diseases (epidemiologic observations). [Anticipáció familiáris malignus hematológiai kórképekben.] Orv Hetil. 2002; 143: 1887–1891. [Hungarian]
- [42] Rumi E, Passamonti F, Della Porta MG, et al. Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. J Clin Oncol. 2007; 25: 5630–5635.
- [43] Jones CH, Popper C, Baird DM. Telomere dysfunction and its role in haematological cancer. Br J Haematol. 2012; 156: 573–587.
- [44] Shammas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2011; 14: 28–34.
- [45] Blackburn NB, Charlesworth JC, Marthick JR, et al. A retrospective examination of mean relative telomere length in the Tasmanian Familial Hematological Malignancies Study. Oncol Rep. 2015; 33: 25–32.
- [46] Sellick GS, Allinson R, Matutes E, et al. Increased sex concordance of siblings pairs with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2004; 18: 1162–1163.

(Jakó János dr.,
Nyíregyháza, Lukács Ödön u. 4., 4400
e-mail: jakojanosdr@gmail.com)

„Dulcis enim labor est, cum fructu ferre laborem.”
(Édes a fáradozás, ha a végén vár a gyümölcse.)