

# Kifejezett malignitású (agresszív) nem-Hodgkin-lymphomák (NHL)

Varga Gyula

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Centrum, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

A nagy malignitású NHL a nyirokrendszer rosszindulatú daganata, amelyet gyors növekedés és kezelés nélkül rövid élettartam jellemez. Incidenciája 3–4/100 000 lakos/év. Idős korban gyakrabban fordul elő, a betegek legnagyobb része 50–60 éves. A betegek többségének folyamata citosztatikum- és sugárérzékeny. Megfelelő kezeléssel a betegek 60–70%-a komplett remisszióba (CR) kerül és 40–50%-uk meggyógyul.

A diagnózis szövettani, melyhez nyirokcso-mó-excizió vagy extranodális NHL-ek esetén mű-téti preparátum szükséges. Aspirátum, illetve vékonytű-biopszia rendszerint nem elégséges, mert a pontos szövettani típus meghatározásához a nyert minta nem elegendő. Mégis az ultrahang- vagy CT-vezérelt vékonytű-biopszia gyakorlott kézben nélkülözhetetlen lehet mellkasi vagy hasi NHL-ek esetén a nagyobb diagnosztikus műtétek elkerülésére.

## Agresszív lymphomák (high grade) típusai

B-sejtes	T-sejtes
Mantle cell ly. MCL*	Angioimmunoblastos lymphoma
Follicularis lymphoma grade III.	Peirfériás T-sejtes lymphoma (nem jellemezhető)
Diffúz nagy B-sejtes NHL*	Extranodális NK/T-sejtes nasalis
Mediastinalis nagy B-sejtes NHL (lymphomatoid granulomatosis)	Intestinalis T-sejtes
	ALCL (T- és null-sejtes) Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma

## Igen agresszív lymphomák\*

B-sejtes	T-sejtes
Burkitt-lymphoma Lymphoblastos lymphoma/ ALL	Lymphoblastos lymphoma/ ALL

\*Külön kezelési utasítások

Közlésre érkezett: 2001. január 8.  
Elfogadva: 2001. március 6.

Levelezési cím: Varga Gyula  
Szegedi Tudományegyetem  
6720 Szeged, Dugovics tér 23.

## A kezelés leírása

A kezelés feltétele a szövettani diagnózis mellett a betegség kiterjedtségének ismerete. A stádium megállapításához (staging) az Ann Arbor-féle besorolást használjuk.

A diagnózis idején elvégzendő vizsgálatok:

Szövettani vizsgálat:

- Nyirokcso-mó- (szervrészlet-) excisio
- Vékonytű-biopszia
- (aspirációs biopszia)
- citogenetika, FISH
- molekuláris biológiai vizsgálatok (PCR)

Megfelelő központban, ahol korszerű kiegészítő vizsgálatok is hozzáférhetőek:

- flow cytometria
- immuncitokémia

További vizsgálatok:

- Szükséges Fizikális vizsgálat  
Performance status  
B-tünetek  
Komplett vérkép  
LDH  
Béta-2 mikroglobulin  
Nagylabor-vizsgálatok (máj, vese, stb.)  
Mellkas RTG  
Mellkasi/hasi és kismedencei CT  
Csontvelő-biopszia +/- aspiráció
- Esetenként szükséges/hasznos  
Ultrahangvizsgálat  
Gasztrointesztinális RTG, endoszkópia  
Nyaki CT  
Koponya CT  
Csont RTG  
Gallium-67  
PET  
Terhességi vizsgálat  
HIV  
Lumbálpunkció  
Echocardiographia  
Ivarsejt-konzerválás
- Tetszőleges  
Lymphangiographia

Az egyénre szabott („rizikóadaptált”) kezeléshez a betegeket az IPI (International Prognostic Index)

szerint kell csoportosítani. A korhoz igazított IPI (a 60 év alatti és feletti betegeken külön-külön) három tényező alapján biztosít besorolást. A kedvezőtlen prognosztikai tényezők, melyek mindegyike egy-egy pontszámot jelent: *a magas LDH-szint, a III-IV. stádium, a rossz általános állapot (ECOG > 2).*

Az eredeti IPI négy rizikócsoportot különböztetett meg:

Low risk	0
Low intermediate	1
High intermediate	2
High risk	3

A kezelés megválasztásakor legalább két csoportot érdemes elkülöníteni:

- *Kis rizikójú* betegeket (score 0-1)
- *Nagy rizikójú* betegeket (score 2-3)

A nagy malignitású NHL kezelése a kombinált kemoterápia (CT) elvei szerint történjen. Az ajánlott ún. standard kezelési eljárások – a rizikócsoportokat figyelembe véve – a következők:

#### Első vonalbeli kezelés:

#### Teendők a terápiás válasz szerint:

CR → folyamatos CR → relapszus	→	Követés	
	→ <60 év	DHAP 2x salvage	→ reagálóknál ASCT
	→ >60 év	→ >12 hónap CR első kezelés → CR	→ követés
		→ <12 hónap salvage	

NR (első kezelés vagy relapszus után)

- a kezelőorvos által legmegfelelőbbnek tartott kombináció
- experimentális kezelések
- palliatív kezelés

Primer rezisztens betegség:

- ha a feltételek adottak, ASCT szóba jön
- egyéb esetekben, mint relapszusnál

Rövidítések:

IF = érintett mező, RT = sugárkezelés, ASCT = autológ őssejt-transzplantáció, CR = komplett remisszió, NR = nem reagáló

#### Kezelés különleges esetekben

*Igen agresszív NHL kezelése*

- centrális kanül
- hidrálás, alkalizálás
- allopurinol (tumorzis-szindróma megelőzésére)
- intenzív kezelési sémák, mint ALL-ben

*MCL*

- egyértelműen hatékony kezelés nem ismert
- blasztos variáns, IPI 0-1 esetén anthracyclint tartalmazó kombináció javasolt
- ha autológ őssejtátültetés lehetőségei adottak, az első remisszióban ASTC, indukciónak hyper-CVAD ajánlott

*Mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma*

- az első remisszióban ASCT javasolt

#### „Salvage” kezelés

- leghatékonyabbak a platínium/Ara-C-t tartalmazó kombinációk (ESHAP, MINE-ESHAP, DHAP, stb.)
- tartalmazzon előzőleg nem használt, aktív citosztatikuma(ka)t (IMVP-16, MINE, DIZE, stb.)

#### A kezelés kivitelezése

A kiválasztott citosztatikus kombinációban szereplő gyógyszerek napi dózisát a kezelőorvos határozza meg. Ő ad utasítást arra, hogy milyen mennyiségű és minőségű infúziós oldatban készítsék el az infúziót. Ő határozza meg az infúzió időtartamát. A gyógyszeradagot a testfelszín alapján, esetenként a sémában előírt maximális dózisoknak megfelelően kell megállapítani. Az optimális bevétel módját – intravénás, subcutan, per os – a protokollok tartalmazzák.

Hosszú ideig tartó, vagy 24 órás infúzió esetén centrális vénás kanült kell készíteni.

Az infúziós oldat összeállítását szakképzett nővér vagy gyógyszerész végezheti, a megfelelő munkavédelmi előírások szigorú betartásával (steril fülke, védőkesztyű, maszk, stb.).

#### Várható mellékhatások

A kezelése során a citosztatikum fajtájától függő mértékben hányinger jelentkezhet, mely időközönként adott 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonistákkal előzhető meg, illetve csillapítható.

A citosztatikus kezelés ún. tumorszétesési szindrómát hozhat létre, melynek megelőzése a beteg megfelelő hidrálásából, az elektrolit-háztartás szükség szerinti ellenőrzéséből, a normálistól eltérő értékek esetében azok korrekciójából áll.

Esetenként a sejtszétesés miatti húgysavszint-emelkedés, máskor egyes citosztatikumok (platinaszármazékok) vesekárosodást idézhetnek elő. Ennek megelőzésére allopurinolt kell adni, továbbá gondoskodni kell a beteg megfelelő hidrálásáról.

Egyes citosztatikumok adásakor a protokoll speciális kiegészítő gyógyszereket rendel el, mint pl. az uromitexan, folinat. Ezek dózisáról, alkalmazásuk idejéről és tartamáról a protokollok pontosan rendelkeznek.

A csontvelő depresszió időpontjának és mértékének megállapítása céljából másod- vagy harmadnaponta szükséges a vérkép ellenőrzése (ha a beteg állapota másképp nem indokolja).

#### A szupportív kezelés

- hányingercsillapítás és fájdalomcsillapítás
- thrombocytopótlás hagyományos módon, vérelemezke-koncentrátumokkal
- transzfúzió, keresett vvt. koncentrátummal.

Mind a thrombocyt-, mind a vvt-pótlás irányelvi nemzetközi konszenzusokban adottak.

- myelopoeticus stimuláló faktorok a súlyos granulocytopenia kezelésére. Ha a kezelés során a beteg neutropeniás, ne redukáljuk a dózist, adjunk növekedési faktort.

A szupportív kezelés ponos indikációit és szabályait egyéb leírások tartalmazzák.

### A betegek követése

A CR-be került betegek ellenőrzésének javasolt ideje az első két évben két-háromhavonta, ezt követően félévenként, évenként.

#### Követési vizsgálatok NHL-ben

A recidívák 65–70%-a a korábban érintett helyeken, 25–35%-a más területeken.

Diagnosztikus teszt	Érzékenység (%)	Specifitás (%)
<i>Szükséges:</i>		
Fizikális vizsgálat	80	99
Vérkép	21	98
LDH	65	85
Béta-2 mikroglobulin		
<i>Laborvizsgálatok</i>		
Az eredetileg érintett helyek vizsgálata képalkotó eljárással		

#### Esetenként szükséges:

Mellkas rtg	21	95
Mellkas CT	45	83
Hasi-medencei CT/UH	55	94
Gallium/PET	90	90
Csontvelő-biopszia	26	100
Echocardiographia	–	–

Rekesz feletti besugárzás után mammographia (a kezelés idején <30 éves nőknél, 40 éves kor után), pajzsmirigyműködés.

### Felelős személy

A NHL-ek kezelését hematológus szakorvos rendelheti el. Ő határozza meg a választandó konkrét kezelési protokollt, illetve a kezelés eljárási rendjét.

A beteg kezelése az osztályvezető/részlegvezető által megbízott orvos feladata, akinek szakképzett nővérek segítenek a kezelés kivitelezésében.

### Szükséges dokumentumok

A diagnózist, a kezelés indikációját, a protokoll során alkalmazott gyógyszeradagokat és kiegészítő kezeléseket, gyógyszereket a kórlap (vagy ennek megfelelő dokumentáció) tartalmazza.

A nővérpultnál olyan „követési lapot” (észlelési lapot) kell vezetni, mely a gyógyszerek adagjait, a kiegészítő gyógyszerkezést, a kezelés során észlelt és regisztrált fontosabb adatokat (folyadékbevitel, RR, pulzus, stb.) időrendi sorrendben tartalmazza.