

A primer mediastinalis lymphomák standard R-CHOP immun-kemoterápiás kezelése

Schneider Tamás dr.¹ ■ Tóth Erika dr.² ■ Lövey József dr.³
 Molnár Zsuzsanna dr.¹ ■ Deák Beáta dr.¹ ■ Várady Erika dr.¹
 Csomor Judit dr.⁶ ■ Matolcsy András dr.⁶ ■ Lengyel Zsolt dr.⁷
 Petri Klára dr.⁴ ■ Gaudi István⁵ ■ Rosta András dr.¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Malignus Lymphoma Központ, ²Sebészi és Molekuláris Patológiai Osztály,

³Radioterápiás Osztály, ⁴Radiodiagnosztikai Osztály, ⁵Epidemiológiai Osztály, Budapest

⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézet, Budapest

⁷Pozitron Diagnosztikai Kft., Budapest

A primer mediastinalis lymphoma (PMBCL) az agresszív diffúz nagy B-sejtes lymphomák (DLBCL) közé tartozó, ritka, jellegzetes klinikai képpel járó megbetegedés. A betegségre a mediastinalis lokalizáció, a gyors növekedési tendencia, a környező szövetekbe, szervekbe való infiltratív terjedés jellemző. A betegek kétharmada fiatal nő. Retrospektív vizsgálatok alapján az úgynevezett harmadik generációs kezelések (procarbazin-prednisolon-doxorubicin-cyclophosphamid-etoposid-cytosin-arabinosid-bleomycin-vincristin-methotrexat [ProMACE-CytaBOM], methotrexat-doxorubicin-cyclophosphamid-vincristin-prednisolon-bleomycin [MACOP-B], etoposid-doxorubicin-cyclophosphamid-vincristin-prednisolon-bleomycin [VACOP-B]) a korábbi standard cyclophosphamid-doxorubicin-vincristin-prednisolon (CHOP) kezeléssel hatékonyabbnak bizonyultak. *Célok:* A szerzők célja annak megállapítása, hogy a standard CHOP-kezeléshez adott anti-CD20 monoklonális antitest, a rituximab, javítja-e a kezelés hatékonyságát, a korábban általuk alkalmazott CHOP és harmadik generációs kezeléssel összevetve. *Módszerek:* 2002. október és 2004. december között 20 újonnan diagnosztizált, kezeletlen PMBCL-s beteg rituximab-CHOP (R-CHOP) kezelését kezdték. Az eredményeket a korábbi években CHOP (n = 9), illetve ProMACE-CytaBOM kombinációval (n = 15) kezelt 24 beteg eredményével hasonlították össze. *Eredmények:* Az átlag 64,6 hónapos követési idő során az ötéves teljes túlélés (OS) az R-CHOP-csoportban a CHOP-vel kezeltékéhez képest szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult (79,4% vs. 33,3%; p = 0,026). A kis esetszám miatt azonban az ötéves eseménymentes (EFS: 70,0% vs. 33,3%; p>0,05), betegségmentes (DFS: 70,0% vs. 33,3%; p>0,05) és relapsusmentes túlélésben (RFS: 93,0% vs. 100%; p>0,05) statisztikai különbség a nagy számszerű eltérés ellenére sem volt kimutatható. Az R-CHOP- és a ProMACE-CytaBOM kezelés adatait összevetve, hasonló eredményeket kaptak, statisztikai különbség közöttük nem volt kimutatható (OS: 79,4% vs. 80%; EFS: 70,0% vs. 60,0%; DFS: 70,0% vs. 60,0%; RFS: 93,0% vs. 82,0%; a p-érték minden esetben >0,05). *Következtetések:* A szerzők PMBCL-ben korábban nem kellő hatékonyságúnak tartott standard CHOP-kezelés rituximabbal történő kiegészítésével igen jó terápiás hatást értek el. A betegek az R-CHOP-kezeléseket jelentősebb mellékhatások és szövődmények nélkül, döntően „járó betegként” kapták. A DLBCL kezelésében standard R-CHOP-kezelés így a toxikusabb kezeléseket a PMBCL-ben is kiválthatja. Az eredmények a nemzetközi irodalmi adatokkal összevethetők. Orv. Hetil., 2011, 152, 735–742.

Kulcsszavak: primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma, immun-kemoterápia, rituximab

Standard CHOP immuno-chemotherapy of primary mediastinal lymphomas

Introduction: Primary mediastinal lymphoma (PMBCL) is an aggressive diffuse large B-cell lymphoma entity. It is a rare disease with specific clinical symptoms. The tumor is predominantly localized in the mediastinum but grows rapidly and infiltrates the surrounding tissues and organs. Two thirds of the patients are young females. Previous studies showed that third generation treatments are more effective than former standard cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisolone (CHOP) regimens. **Aim:** Authors' goal was to assess whether adding the anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab to the standard CHOP regimen improves the efficacy of the treatment compared to their previous results with CHOP and third generation chemotherapy regimens. **Methods:** Between October, 2002

and December, 2004 they have started the rituximab-CHOP (R-CHOP) treatment of 20 newly diagnosed, previously untreated PMBCL patients. Results were compared to the data of 24 patients receiving CHOP (n = 9) or procarbazine-prednisolone-doxorubicin-cyclophosphamide-etoposide-cytosine-arabinoside-bleomycin-vincristin-methotrexate (ProMACE-CytaBOM) (n = 15) treatment in the past. Results: During an average follow-up of 64.6 months, the 5-year overall survival (OS) rate was significantly higher in the R-CHOP group compared to the CHOP treatment (79.4% vs. 33.3%; p = 0.026). However, due to the low number of cases, significant statistical difference could not be demonstrated in the 5-year event-free survival (EFS: 70.0% vs. 33.3%; p>0.05), disease-free survival (DFS: 70.0% vs. 33.3%; p>0.05) and relapse-free survival rate (RFS: 93.0% vs. 100%; p> 0.05), despite of the remarkable numeric difference. When comparing the 5-year survival rates of R-CHOP and ProMACE-CytaBOM treatments, the results were very similar without any significant statistical difference between the two types of treatment (OS: 79.4 % vs. 80 %; EFS: 70.0 % vs. 60.0 %; DFS: 70.0 % vs. 60.0 %; RFS: 93.0 % vs. 82.0 %; p> 0.05 in all cases). With adding rituximab to CHOP treatment, which was previously considered an insufficient treatment on its own, authors have obtained as good results in treating PMBCL as with third generation regimens. Patients have received the R-CHOP treatments without major side effects and mainly as out-patients. Conclusions: Standard R-CHOP treatment could therefore replace the more toxic third generation regimens in PMBCL as well. The data are comparable with those reported in the international literature. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 735–742.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, immuno-chemotherapy, rituximab

(Beérkezett: 2011. február 24.; elfogadva: 2011. március 13.)

A primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma (PMBCL) a diffúz nagy B-sejtes lymphomákhoz (DLBCL) hasonló szövettani, jellegzetes klinikai és radiológiai képpel járó megbetegedés [1, 2, 3, 4, 5]. Sokáig a DLBCL egyik variánsának tartották, a 2008-as WHO (World Health Organization) -beosztás azonban már önálló entitásként kezeli [6]. Az összes elsődleges nyirokrendszeri daganat 3–5%-a sorolható a PMBCL-ek közé. A daganatsejtek a thymus B-1 lymphocytaiból származtathatók. A klinikai kép a mellkasi lokalizáció és a disszeminálódási hajlam hiánya miatt a mediastinalis klasszikus Hodgkin-lymphomára hasonlít. A daganatsejtek génexpressziós profilja (GEP) is inkább a Hodgkin-lymphomával mutat hasonlóságot [7]. A szövettani kép és az immunfenotípus alapján azonban a betegség a klinikailag kedvezőtlenebb prognózisú aktivált B-sejtes DLBCL-lel mutat rokonságot [8, 9, 10, 11]. A betegség gyors növekedési tendenciája, invazív terjedési hajlama és a daganat klinikai viselkedése alapján a PMBCL egyértelműen az agresszív non-Hodgkin-lymphomákhoz sorolandó. A betegek többségénél a felismeréskor már nagy daganat (>10 cm) észlelhető, amely gyakran légzési panaszokat, mellkasi fájdalmat okoz, az esetek harmadában vena cava superior kompressziós szindróma kialakulásához is vezet. A PMBCL-re továbbá a női nem jelentős dominanciája és a fiatal, 35 év alatti átlagéletkor jellemző. A betegség relatív ritkasága miatt prospektív randomizált vizsgálatok nincsenek, így evidencia I-es szintű kezelési ajánlások sem állnak rendelkezésünkre, ezért az optimális kezelés meghatározása nehéz. Kezdetben a DLBCL terápiájához hasonlóan cyclophosphamid-doxorubicin-oncovin-prednisolon (CHOP) és CHOP-szerű kezeléseket alkalmaztak. E kis esetszámú vizsgálatok eredményei ellentmondások és többségében szerények voltak. Ezek alapján a PMBCL-t sokáig kifejezetten kedvezőtlen

prognózisúknak tartották [3, 12, 13, 14, 15]. Az 1990-es évek végén nemzetközi transzplantációs munkacsoport a fenti eredmények birtokában a betegek korai intenzív kezelését és összejt-transzplantációját javasolta [16, 17, 18]. Az 1990-es évektől elsősorban olasz és kanadai munkacsoportok a korábbi standard CHOP-kezeléssel szemben az úgynevezett „harmadik generációs” procarbazine-prednisolon-doxorubicin-cyclophosphamid-etoposide-cytosine-arabinoside-bleomycin-vincristin-methotrexate (ProMACE-CytaBOM), methotrexate-doxorubicin-cyclophosphamid-vincristin-prednisolon-bleomycin (MACOP-B), etoposide-doxorubicin-cyclophosphamid-vincristin-prednisolon-bleomycin (VACOP-B) kezeléseket alkalmazták sugárkezeléssel kiegészítve, amellyel az intenzív kezeléshez hasonló eredményeket értek el [19, 20, 21, 22]. A 2000-es évek elejétől DNS-csip-technika segítségével nagy betegcsoporton elvégzett retrospektív vizsgálatok eredménye birtokában a PMBCL-t a DLBCL-en belül a legkedvezőbb prognózisúknak, a harmadik generációs kemoterápiás kezelést sugárkezeléssel kiegészítve már megfelelő eredményűnek tartották. Így a PMBCL kezelésében a rituximabkorszakot megelőző években a harmadik generációs kezelések számítottak standardnak, amelyekkel 60–80%-os 5 éves betegségmentes túlélést értek el. A 2000-es évek elejétől a kemoterápia mellé adott célzott immunterápia és a „dose-dens” kemoterápiás kezelés további előrelépést eredményezett [23, 24]. A rituximab (R) hozzáadása a standard CHOP-sémához (R-CHOP) a DLBCL-nél a 60% körüli teljes remissziós (CR) arányt 70–90%-ra, a 3–5 éves túlélést 40–50%-ról 60–80%-ra növelte [23, 25]. A PMBCL a DLBCL-hez hasonlóan erős CD20-receptor-pozitivitást mutat, azonban a PMBCL-ek R-CHOP-kezelésének általános elterjedtségéhez képest meglepően kevés vizsgálati eredmény ismert. Prospektív

randomizált vizsgálatok továbbra sincsenek, de a kevés retrospektív vizsgálat eredménye kedvező. A rituximab-tartalmú kezeléssel a korábbi kezelésekkal azonos vagy azoknál jobb eredményekről számoltak be [21, 26]. A kezelés mellékhatásprofilja a „harmadik generációs” kezeléseknél egyértelműen kedvezőbbnek bizonyult. Napjainkban fiatal betegek által jól tolerált rituximabbal kombinált „dose-dens” kezelések (dose-adjusted etoposid-prednisolon-vincristin-cyclophosphamid-doxorubicin-rituximab [DA-EPOCH-R] és R-CHOP-14 kötelező G-CSF [granulocytakolónia-stimuláló faktor] szupportációval) még hatékonyabbnak tűnnek [27, 28].

Betegek és módszer

2002. október 1. és 2004. december 31. között az Országos Onkológiai Intézet Malignus Lymphoma Központjában 439 új non-Hodgkin-lymphomás beteg kezelését kezdtük, közülük 20 (4,5%) beteg volt PMBCL-es. A szövettani mintavétel minden esetben a mediastinalis tumorból történt. A szövettani revíziót az Országos Onkológiai Intézet Sebészi és Molekuláris Patológiai Osztályán vagy a Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézetében végezték el. A morfológiai vizsgálat mellett immunhisztokémiai vizsgálatok (CD20, CD79a, CD3, CD43, CD30, CD10, bcl-2, bcl-6, MUM-1, EMA) is történtek. A kezelés megkezdése előtt és befejezése után rutinszerűen vér- (vérszékélyedés, teljes vérkép, vérkémiai, immun-ELFO, LDH, β -2-mikroglobulin) és vizeletvizsgálat, kétirányú mellkasröntgenfelvétel, nyaki, mellkasi, hasi és kismedencei komputertomográfia (CT), perifériás és csontvelői áramlási citometria, csontvelővizsgálat (crisbiopszia) történt. A restaging vizsgálatok alkalmával Ga-szken, pozitronemissziós tomográfia (PET), majd a későbbiekben PET/CT vizsgálatok is történtek. (Az első betegeknél a PET elérhetősége még korlátozott volt, nem tartozott a rutinvizsgálatok közé.)

A 9 férfi (45%) és 11 nőbeteg (55%) átlagéletkora 34,5 (17–58) év volt. Jelentősebb, tízéves különbség volt kimutatható a nők és férfiak átlagéletkorában, amely a nőknél 31 (17–55), míg a férfiaknál 41 (27–58) év volt. Az Ann Arbor-i stádiumbeosztás szerint 8 beteg (40%) az I-es, 11 beteg (55%) a II-es, míg egy beteg (5%) a IV-es klinikai stádiumba tartozott. Távoli szervi, illetve csontvelői érintettséget egy esetben sem észleltünk, de 14 esetben (70%) a daganat már infiltrálta a mediastinum környezetében lévő szerveket (pleura, mellkasfal, pericardium, pajzsmirigy, tüdő). Aktivitási tünete 5 (25%) betegnek volt, míg emelkedett LDH-értéket 17 (85%) esetben kaptunk. Nagy daganat (>10 cm) szintén 17 (85%) esetben volt észlelhető, amely 6 betegnél (30%) már vena cava superior kompressziós tüneteket is okozott. Mindössze 2 betegnek (10%) volt 5 cm-nél nagyobb, de 7 cm-t meg nem haladó, és 1 betegnek 7 cm-nél nagyobb, de 10 cm-nél kisebb mellkasi daganata. Prognosztikus markerként az életkorral módosított

1. táblázat | A betegek klinikai adatai

Jellemző adatok	
Átlagéletkor, években (range)	34,5 (17–58)
Nem, nő	11 (55%)
Klinikai stádium I–II	19 (95%)
Szervi érintettség van	14 (70%)
Aktivitási tünet van	5 (25%)
LDH-érték >normál	17 (85%)
Nagy daganat >10 cm	17 (85%)
Életkorral módosított IPI (aaIPI)	
Alacsony rizikócsoporthoz (aaIPI: 0)	3 (15%)
Alacsony-közepes rizikócsoporthoz (aaIPI: 1)	10 (50%)
Magas-közepes rizikócsoporthoz (aaIPI: 2)	7 (35%)
R-CHOP-kezelés hatása	
CR	15 (75%)
PR	2 (10%)
NR	3 (15%)

Rövidítések: LDH = laktát-dehidrogenáz; aaIPI = (aged-adjusted international prognostic index) életkorral korrigált nemzetközi prognosztikus index; R-CHOP = rituximab-cyclophosphamid-doxorubicin-vincristin-prednisolon; CR = teljes remisszió; PR = részleges remisszió; NR = nem reagáló

nemzetközi prognosztikus indexet (aaIPI) alkalmaztuk, amely alapján 3 beteg (15%) az alacsony (aaIPI: 0), 10 (50%) az alacsony-közepes (aaIPI: 1), 7 (35%) a magas-közepes (aaIPI: 2) csoportba tartozott. Magas kockázatú (aaIPI: 3) beteg nem volt. A betegek legfontosabb klinikai paramétereit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

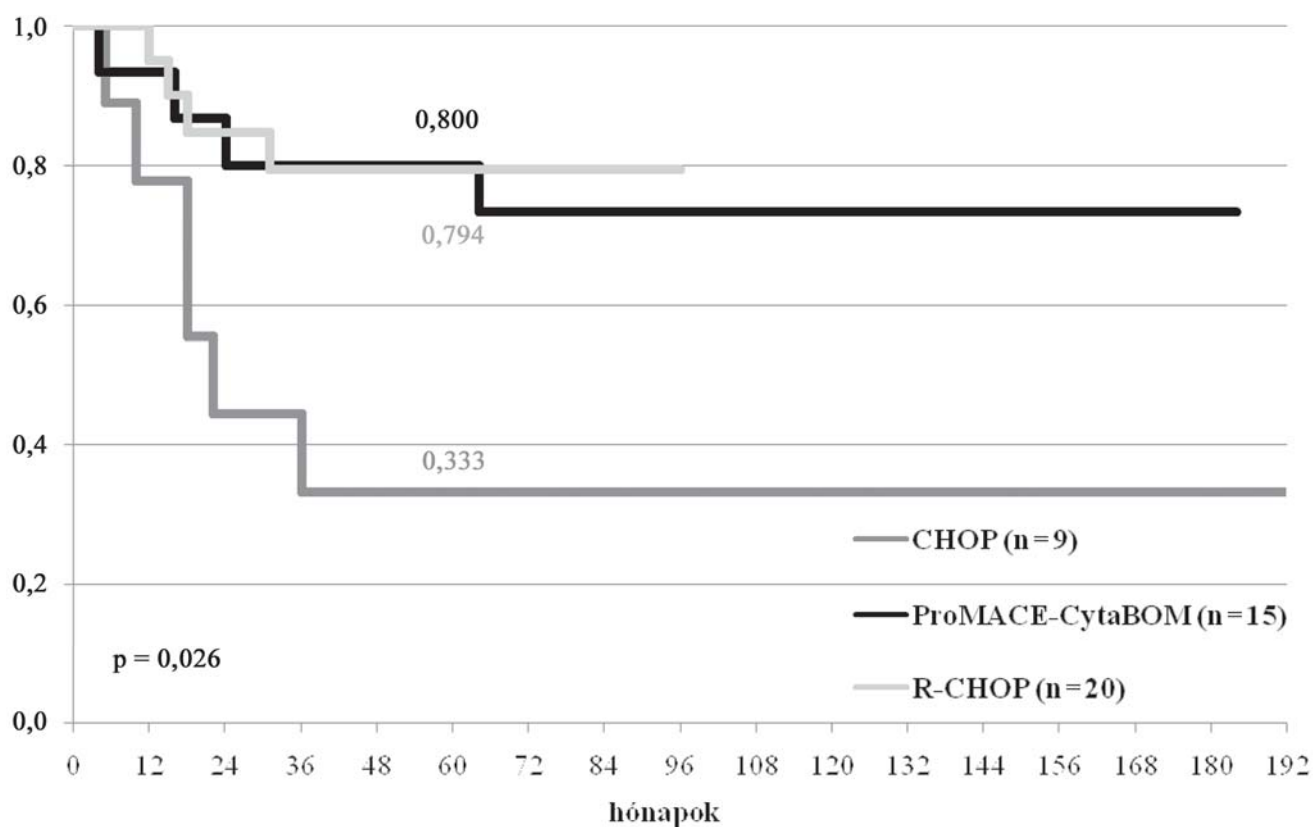
Kezelésként a DLBCL-ek standard immun-kemoterápiás kombinációját, a 21 naponta adott rituximab (Mabthera) kiegészített CHOP-t (R-CHOP) alkalmaztuk. Az elsődleges kemoterápiás kezelések átlagos ciklus-száma a reagáló betegeknél 7,1 (4–8) volt.

A kemoterápiás kezelés hatékonysága esetén a residuális mediastinalis elváltozásra 15 betegnél kuratív céllal kiegészítő sugárkezelést (6 MeV energiájú fotonirradiáció) alkalmaztunk. Az átlagos sugárdózis 36 Gy volt.

Az elsődleges kezelésre teljes remisszióba (CR) nem kerülő betegek a kemoszenzitivitás megítélése és a daganattömeg csökkentése céljából rituximab-dexametazon + nagy dóziszú citosin-arabinosid-ciszplatin (R-DHAP) séma szerinti kezelést kaptak (4 beteg), majd a kemoszenzitív betegeket nagy dóziszú kemoterápiás kezelésre, autológ őssejt-transzplantációra irányítottuk (3 beteg).

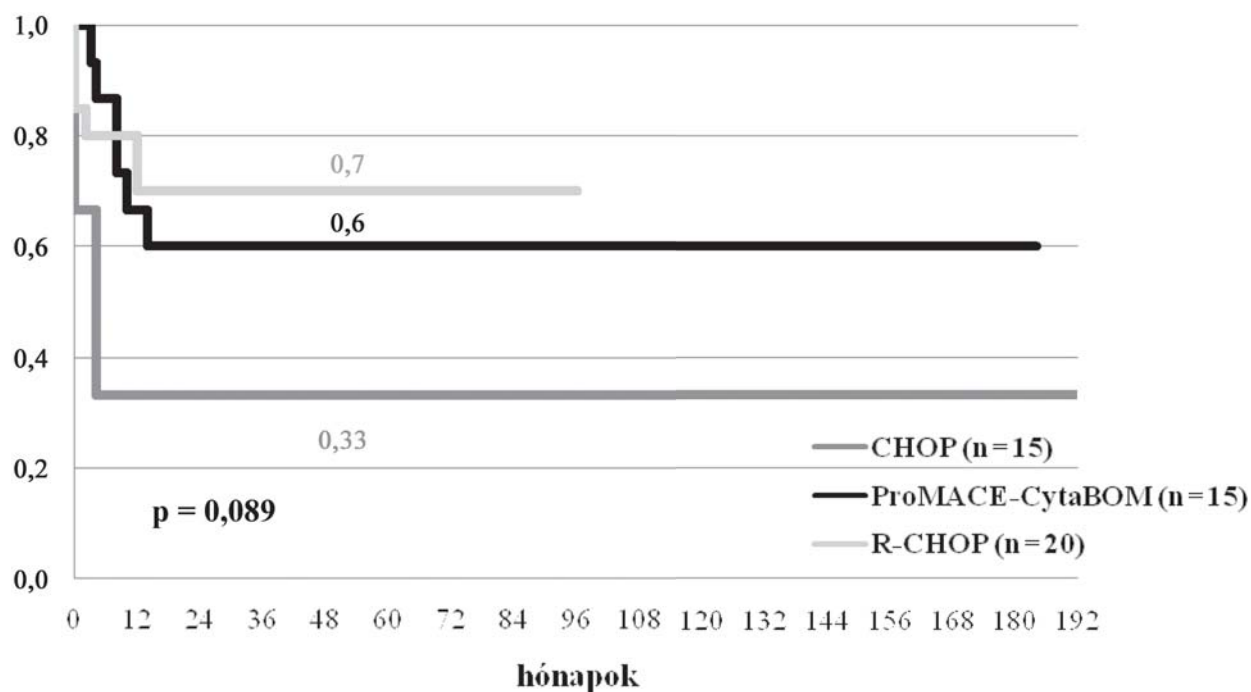
Vizsgáltuk a betegek 5 éves teljes (OS), betegségmentes (DFS), eseménymentes (EFS) és relapsusmentes (RFS) túlélési idejét. A kapott eredményt összevetettük saját, korábban CHOP- és ProMACE-CytaBOM sémával kezelt betegeink eredményével [29, 30], valamint az irodalmi adatokkal [19, 20, 21, 26].

A terápiás választ *Cheson* kritériumrendszere alapján értékeltük [31]. A statisztikai elemzéshez a BMDP



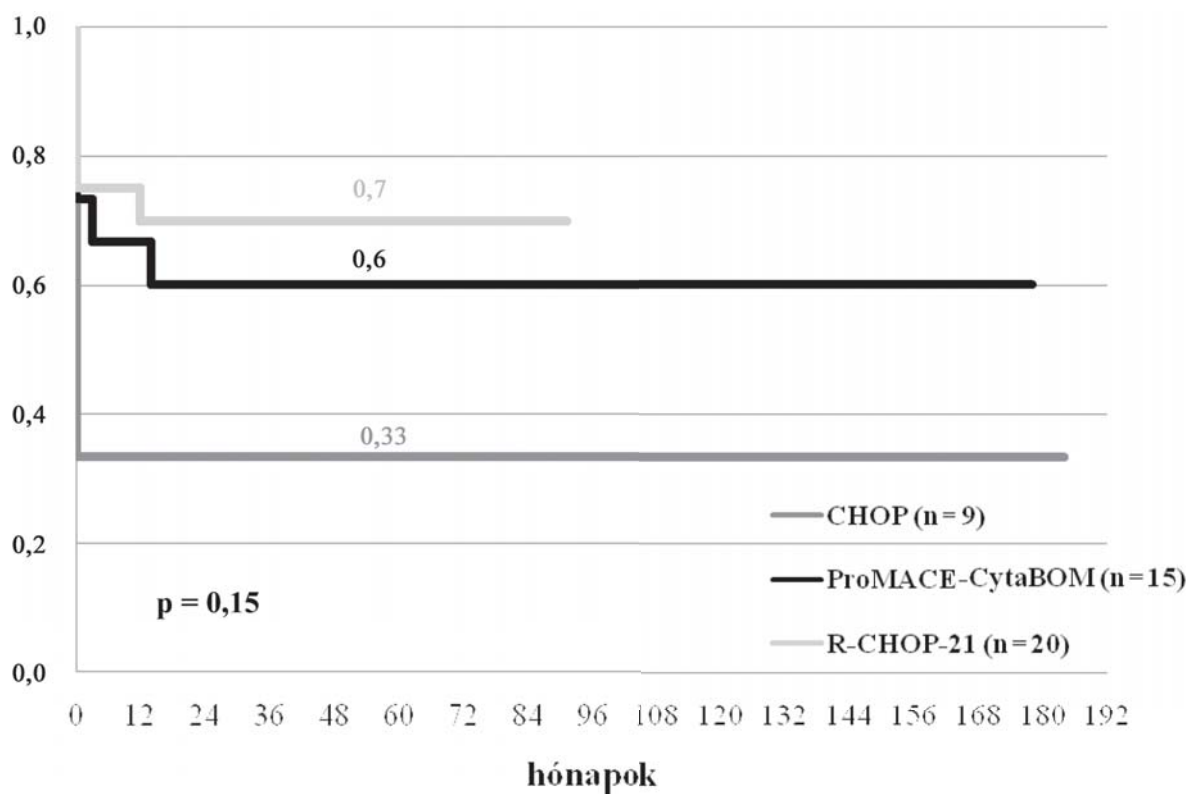
1. ábra

Ötéves teljes túlélés primer mediastinalis lymphomában CHOP-, ProMACE-CytaBOM és R-CHOP-kezelések hatására
 Rövidítések (1–4. ábrához): CHOP = cyclophosphamid-doxorubicin-vincristin-prednisolon; ProMACE-CytaBOM = procarbazin-prednisolon-doxorubicin-cyclophosphamid-etoposid-cytosin-arabinosid-bleomycin-vincristin-methotrexat; R-CHOP = rituximab+CHOP



2. ábra

Ötéves eseménymentes túlélés primer mediastinalis lymphomában CHOP-, ProMACE-CytaBOM és R-CHOP-kezelések hatására
 Rövidítések (1–4. ábrához): CHOP = cyclophosphamid-doxorubicin-vincristin-prednisolon; ProMACE-CytaBOM = procarbazin-prednisolon-doxorubicin-cyclophosphamid-etoposid-cytosin-arabinosid-bleomycin-vincristin-methotrexat; R-CHOP = rituximab+CHOP



3. ábra

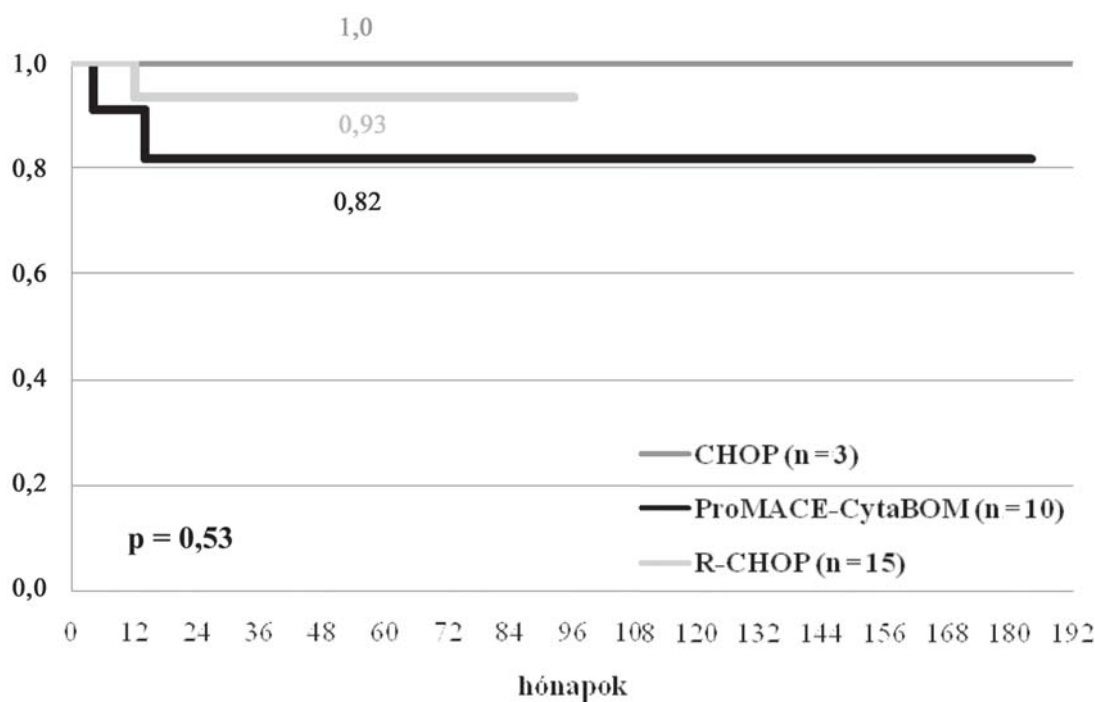
Ötéves betegségmentes túlélés a primer mediastinalis lymphomában CHOP-, ProMACE-CytaBOM és R-CHOP-kezelések hatására
 Rövidítések (1–4. ábrához): CHOP = cyclophosphamid-doxorubicin-vincristin-prednisolon; ProMACE-CytaBOM = procarbazin-prednisolon-doxorubicin-cyclophosphamid-etoposid-cytosin-arabinosid-bleomycin-vincristin-methotrexat; R-CHOP = rituximab+CHOP

szoftverprogramot használtuk. A teljes, az eseménymentes, a betegségmentes és a relapsusmentes túlélést Kaplan–Meier- és Cox-féle regresszióanalízissel számoltuk [32].

Eredmények

A 20, elsődleges R-CHOP-kezelésben részesült beteg közül 15 (75%) CR-be került. Két esetben (10%) részleges remissziót (PR) értünk el, míg további 3 beteg (15%) az elsődleges kezelésre nem reagált (NR). A CR-be került betegek közül tizenketten 8 ciklus R-CHOP-kezelésben részesültek, míg kettőn a gyorsan kialakult teljes remisszió miatt csak 6 ciklus kaptak, egy esetben pedig a radikális elvégzett diagnosztikus műtét miatt 4 ciklus is elégségesnek tartottunk. Ez utóbbi eseten kívül mindegyik betegnél a residualis elváltozásra 36 Gy összdózisú kiegészítő sugárkezelést is alkalmaztunk. Az átlag 64,6 (12–96) hónapos követési idő alatt CR-ből relapsust egy esetben (6,7%), 3 hónappal a sugárkezelés befejezését követően észleltünk. A salvage-kezelés hatástalannak bizonyult. A beteg 31 hónapos követés után progresszív alapbetegségében halt meg. A két, PR-be került beteg közül az egyik adata csak korlátozottan értékelhető. A beteg a 6. R-CHOP-kezelést követően elért jó PR-ben a kezelés folytatását (további két ciklus R-CHOP adása és sugárkezelés) megtagadta, ellenőrzésre sem járt. A kezelés felfüggesztését követően egy

évvél progresszió miatt jelentkezett, de a felajánlott kezelésbe akkor sem egyezett bele, azóta a betegről nincs információ. A másik beteg az elsődleges R-CHOP-terápiát követően R-DHAP, majd ennek hatástalansága miatt rituximab-ifosfamid-mitoxantron-etoposid (R-IME) séma szerinti kezeléseket kapott. Ez után nagy dózisú kemoterápiás kezelése és autológ őssejt-transzplantációja történt. A beteg a kezelés megkezdését követően 18 hónappal, az őssejtátültetést követően 2,5 hónappal infekció következtében halt meg. A három NR-beteg közül az egyiket gyors progressziójú, kemorezisztens betegségben 12 hónappal a kezelés megkezdése után veszítettük el. A második beteg a kezelés megkezdésétől számított 15 hónappal, a nagy dózisú kezelés és autológ őssejt-transzplantációt követően 4 hónappal, szintén progresszív betegségében halt meg. A harmadik beteg R-DHAP, majd rituximab-cyclophosphamid-vincristin-doxorubicin-dexamethason/rituximab-methotrexat-citosin-arabinosid (R-HyperC-VAD/R-MA) kezelése hatására teljes remisszióba került, ezt követően nagy dózisú kemoterápiás kezelésen és autológ őssejt-transzplantáción esett át. Kezelését a mediastinum sugárkezelésével fejeztük be. A beteg 69 hónappal a kezelés megkezdése és 58 hónappal a transzplantáció után jelenleg is teljes remisszióban van. 20 betegből tehát összesen 3 esetben (15%) került sor nagy dózisú kemoterápiára és autológ őssejt-transzplantációra (Szent László Kórház, Transzplantációs Osztály), amelyből 1 volt sike-



4. ábra

Ötéves relapsusmentes túlélés a primer mediastinalis lymphomában CHOP-, ProMACE-CytaBOM és R-CHOP-kezelések hatására
 Rövidítések (1–4. ábrához): CHOP = cyclophosphamid-doxorubicin-vincristin-prednisolon; ProMACE-CytaBOM = procarbazin-prednisolon-doxorubicin-cyclophosphamid-etoposid-cytosin-arabinosid-bleomycin-vincristin-methotrexat; R-CHOP = rituximab+CHOP

res. A 20 betegből 15 beteg jelenleg is él (75%), mind-egyik teljes remisszióban van. 4 beteg halt meg, 1 betegről nincs információnk. Az 5 éves átlagos OS 79,4%, az EFS 70,0%, a DFS 70,0%, míg az RFS 93,0% volt. Az R-CHOP-kezelések eredményeit a rituximab nélküli, csak CHOP-sémával kezelt csoportéval ($n = 9$) összehasonlítva jelentős számszerű különbségek észlelhetők (5 éves OS: 33,3%, EFS: 33,3%, DFS: 33,3%, RFS: 100%). A különbség az OS tekintetében szignifikáns ($p = 0,026$), míg a többi túlélési paraméter esetében a kis esetszám miatt nem érik el a szignifikancia határát ($p > 0,05$). Az R-CHOP- és a ProMACE-CytaBOM kezelések ($n = 15$) összehasonlításánál egyik túlélési paraméter (5 éves OS: 80,0%, EFS: 60,0%, DFS: 60,0%, RFS: 82,0%) tekintetében sem észlelhető szignifikáns különbség ($p > 0,05$) [30] (1–4. ábra).

Az R-CHOP-kezelések leggyakoribb mellékhatása a kezelést nem igénylő grade-1 és grade-2 granulocytopenia, illetve a rituximab nélküli CHOP-kezelésnél kissé gyakrabban előforduló grade-3 és grade-4 granulocytopenia, ritkán lázas granulocytopenia volt. A ProMACE-CytaBOM kezeléssel ellentétben azonban nem észleltek pneumonitist, illetve életet veszélyeztető felnőttkori respiratorikus distressz szindrómát. Az immunterápiával összefüggő más jelentős mellékhatást, szövődmenyt sem észleltünk.

Megbeszélés

A primer mediastinalis lymphomát a WHO-4 beosztás már önálló entitásként, a második leggyakoribb DLBCL

típusként tartja számon [6]. A betegek többsége fiatal nő. A betegségre a mediastinalis lokalizáció, a gyors növekedési tendencia, a környező szervekre és szervekbe történő invazív, infiltratív terjedési hajlam és a korai távoli disszemináció hiánya jellemző [4, 21, 33]. A betegség klinikai képe részben a mediastinalis Hodgkin-lymphomához, részben az agresszív lefolyású DLBCL-hez hasonlít. A PMBCL és a klasszikus Hodgkin-lymphoma közötti feltűnő patogenikus kapcsolatot molekuláris szinten a GEP-vizsgálatok is alátámasztják. Az újabb kifinomultabb molekuláris jegyek alapján a PMBCL-t kedvezőbb prognózisú megbetegedésnek tartják, mint a DLBCL-t [7, 8, 9, 34]. Ugyanakkor az is egyre nyilvánvalóbb, hogy a PMBCL-kezelés eredményei „csak azonosak” és nem jobbak, mint a hasonló módon kezelt, azonos prognózisú, életkorú DLBCL-es betegcsoport kezelési eredményei [24]. PMBCL-ben relapsus két éven túl igen ritka, a kiújulások 90%-a a kuratív célú kezelést követő egy éven belül észlelhetők.

A PMBCL-ek optimális kezelésére a betegség relatív ritkasága és prospektív randomizált vizsgálatok hiánya miatt nincs általánosan elfogadott ajánlás. Csak kis esetszámú, retrospektív vizsgálatok adataira támaszkodhatunk. A DLBCL-ben Fischer vizsgálata alapján a CHOP és agresszívebb, úgynevezett harmadik generációs kezelések között nem találtak különbséget, de ebben a vizsgálatban a PMBCL-t külön nem vizsgálták [35]. Ugyanakkor a legtöbb retrospektív vizsgálat eredménye arra utal, hogy ebben a betegcsoportban az intenzívebb kezelés kedvezőbb eredményeket ad [14, 19, 20, 21, 26]. Az utóbbi évek előrelépésének számít az anti-CD20

monoklonális antitest (rituximab) beépítése a DLBCL kezelésébe, amely egyéb kezelési típusok esetén is javította az eredményeket a rituximab nélküli betegcsoport-hoz képest [23, 25]. Általános tapasztalat, hogy PMBCL-ben az R-CHOP-kezeléssel a harmadik generációs kezelésekkel azonos eredmény érhető el. Változatlanul megválaszolóásra váró kérdés a sugárkezelés szükségessége is, amelyre még továbbra sincsenek egyértelmű adatok [15, 21, 26, 27].

Olasz munkacsoport 1988–2004 között 53 beteg kezelési eredményeinek retrospektív feldolgozását végezte el. A nem egységes indukciós kemoterápiás kezeléseket (ProMACE-CytaBOM, MACOP-B és VACOP-B) az involvált mező sugárkezelésével fejezték be. Az 5 éves OS 86,6%, az 5 éves DFS 93,9% volt. A szerzők a sugárkezelést szükségesnek tartották [20]. Másik olasz multicentrikus, retrospektív vizsgálat során 2002–2006 között 45 PMBCL-es, rituximabbal kiegészített harmadik generációs (MACOP-B/VACOP-B) kemoterápiával és involváltmező-besugárzással kezelt beteg eredményét dolgozta fel. Az 5 éves OS 80%, az 5 éves RFS 88% volt. A vizsgálat szerint a rituximab nem javította a betegek CR- és RFS-eredményeit a korábban rituximab nélkül kezelt „történelmi” betegcsoportok-hoz képest [26]. Francia munkacsoport 105 PMBCL-es, sugárkezeléssel kombinált CHOP és sugárkezelés nélkül alkalmazott dózisintenzifikált CHOP-szerű kezelésük eredményeit hasonlították össze retrospektív vizsgálatukban. A két csoport között mind a teljes túlélésben, mind a progressziómentes túlélésben szignifikáns különbség adódott az intenzívebb kezelés javára. A betegek kis hányada (16 beteg) kapott csak rituximabot. A rituximabkezelésben is részesültek számszerű eredményei kedvezőbbnek látszanak, de a két csoport között statisztikai különbség nem mutatható ki [19]. A British Columbia munkacsoport nagy időintervallumot átölő (1988–2004) retrospektív vizsgálatában három eltérő terápiában (MACOP-B/VACOP-B, CHOP-like, R-CHOP) részesülő betegcsoport eredményeit elemezte. A betegek egy része 1991-től a mediastinum irradiációjában is részesült. Az 5 éves teljes túlélés MACOP-B/VACOP-B kezelésnél 87%, az R-CHOP esetében 81%, míg a CHOP-like esetében 71% volt. A statisztikai értékelés alapján csak a CHOP-like kezelés bizonyult kedvezőtlenebbnek. A sugárkezelésben részesült betegek eredményei mind a teljes (78% vs. 69%), mind a progressziómentes (74% vs. 62%) túlélési adatok szempontjából kedvezőbbnek látszanak, de a különbségek statisztikailag nem szignifikánsak [21]. A National Cancer Institute munkacsoportja 26 DA-EPOCH-R kezelésben részesült beteg eredményeit hasonlította össze korábbi 18, rituximab nélkül kezelt betegcsoportjával. DA-EPOCH-R kezelés után kiegészítő sugárkezelést csak a betegek 8%-ánál alkalmaztak. Az OS (78% vs. 100%) és az EFS (67% vs. 92%) is statisztikailag kedvezőbbnek bizonyult a rituximabbal kezelt betegcsoportban [27]. Ez utóbbi vizsgálattal megegyező eredményt

adott a szerzők saját, 23 beteg dose-dens kezelésével (R-CHOP-14) elvégzett vizsgálata is (3 éves OS: 95,6%, EFS: 91,3%). E vizsgálatban 22 beteg részesült sugárkezelésben [28].

Következtetések

Az R-CHOP-kezeléssel elért eredmények az irodalmi adatokkal összevethetők, azoktól érdemben nem különböznek. A kezeléssel lényegében a korábbi rituximab nélküli, úgynevezett harmadik generációs, lényegesen toxikusabb kezelésekkel elérhető eredmények reprodukálhatók, kevesebb mellékhatással. A betegek kevesebb hospitalizációval, jobb életminőséggel, a fogamzóképesség megtartásával, a terápia közötti időszakban többnyire munkaképesen vészték át a kezeléseket. Ugyanakkor az R-CHOP-kezelés a CHOP-kezelésnél – hasonló mellékhatásprofil mellett – lényegesen hatékonyabbnak bizonyult [30].

Irodalom

- [1] Faris, J. E., LaCasce, A. S.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Clin. Adv. Hematol. Oncol., 2009, 7, 125–133.
- [2] Rodriguez, J., Gitiérrez, A., Piris, M.: Primary mediastinal B-cell lymphoma: treatment and therapeutic targets. Leuk. Lymphoma, 2008, 49, 1050–1061.
- [3] Rohatiner, A. Z. S., Whelan, J. S., Ganjoo, R. K. és mtsai: Mediastinal large-cell lymphoma with sclerosis (MLCLS). Br. J. Cancer, 1994, 69, 601–604.
- [4] Tzankov, A., Pehrs, A. C., Zimpfer, A. és mtsai: Prognostic significance of CD44 expression in diffuse large B cell lymphoma of activated and germinal centre B cell-like types: a tissue microarray analysis of 90 cases. J. Clin. Pathol., 2003, 56, 747–752.
- [5] Von Basien, K., Kelta, M. és Bahaguna, P.: Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. J. Clin. Oncol., 2001, 19, 1855–1864.
- [6] Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L. és mtsai: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. IARC Press, Lyon, France, 2008.
- [7] Savage, K. J., Monti, S., Kutok, J. L. és mtsai: The molecular signature of mediastinal B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. Blood, 2003, 102, 3871–3879.
- [8] Rosenwald, A., Wright, G., Leroy, K. és mtsai: Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. J. Exp. Med., 2003, 198, 851–862.
- [9] Shipp, M. A., Ross, K. N., Tamayo, P. és mtsai: Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. Nature Med., 2002, 8, 68–74.
- [10] Staudt, L. M.: Molecular diagnosis of the hematologic cancers. N. Engl. J. Med., 2003, 348, 1777–1785.
- [11] Wright, G., Tan, B., Rosenwald, A. és mtsai: A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. Proc. Nat. Acad. Sci., 2003, 100, 9991–9996.
- [12] Avilés, A., García, E. L., Fernández, R. és mtsai: Combined therapy in the treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma: conventional versus escalated chemotherapy. Ann. Hematol., 2002, 81, 368–373.
- [13] Cazals-Hatem, D., Lepage, E., Brice, P. és mtsai: Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphoma.

- mas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1996, 20, 877–888.
- [14] Lazzaino, M., Orlandi, E., Pauli, M. és mtsai: Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, 1646–1653.
- [15] Nguyen, L. N., Ha, C. S., Hess, M. és mtsai: The outcome of combined-modality treatments for stage I and II primary large B-cell lymphoma of the mediastinum. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, 15, 1281–1285.
- [16] Popat, U., Przepiorka, D., Chanplin, R. és mtsai: High-dose chemotherapy for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: mediastinal localisation predict for a favorable outcome. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, 63–69.
- [17] Shen, L. H., Antin, J. H., Shulman, L. N. és mtsai: Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 1998, 91, 717–723.
- [18] Shipp, M. A., Abeloff, K. H., Carroll, G. és mtsai: International consensus conference on high-dose therapy with haematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Report of the jury. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 423–429.
- [19] Massoud, M., Koscielny, S., Lapusan, S. és mtsai: Primary mediastinal large B-cell lymphomas treated with dose-intensified CHOP alone or CHOP combined with radiotherapy. *Leuk. Lymphoma*, 2008, 49, 1510–1515.
- [20] Mazzarotto, R., Boso, K., Vianello, F. és mtsai: Primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of intensive chemotherapy regimens (MACOP-B/VACOP-B) plus involved field radiotherapy on 53 patients. A single institution experience. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, 68, 823–829.
- [21] Savage, K. J., Al-Rajhi, N., Voss, N. és mtsai: Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann. Oncol.*, 2006, 17, 123–130.
- [22] Zinzani, P. L., Martelli, M., de Renzo, A. és mtsai: Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica*, 2001, 86, 187–191.
- [23] Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J. és mtsai: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 235–242.
- [24] Pfreundschuh, M., Trümper, L., Österborg, A. és mtsai: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by MabThera International Trial (MINT) group. *Lancet Oncol.*, 2006, 7, 379–391.
- [25] Shen, L. H., Donaldson, J., Chhanabhai, M. és mtsai: Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 5027–5033.
- [26] Zinzani, P. L., Stefoni, V., Finolezzi, E. és mtsai: Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin. Lymphoma Myeloma*, 2009, 9, 381–385.
- [27] Dunleavy, K., Pittaluga, S., Janik, J. és mtsai: Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) outcome is significantly improved by the addition of rituximab to dose adjusted (DA)-EPOCH and overcomes the need for radiation. *Blood*, 2005, 106, Abstract 929.
- [28] Schneider, T., Molnár, Zs., Tóth, E. és mtsai: Excellent results in the treatment of primary mediastinal lymphomas. *Blood*, 2010, 116, Abstract 4915.
- [29] Schneider, T., Orosz, Zs., Ésik, O. és mtsai: Primary mediastinal non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol. J.*, 2000, 1 (Suppl. 1), Abstract 695.
- [30] Schneider T., Tóth E., Molnár Zs. és mtsai: Primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphomák kezelése. *Orv. Hetil.*, 2004, 145, 2531–2537.
- [31] Cheson, B. D., Horning, S. J., Coiffier, B. és mtsai: Report of an International Workshop to standardized response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 1244–1253.
- [32] Kaplan, E. L., Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.*, 1958, 53, 457–481.
- [33] Eichelmann, A., Koretz, K., Mechttersheimer, G. és mtsai: Adhesion receptor profile of thymic B-cell lymphoma. *Am. J. Pathol.*, 1992, 141, 729–741.
- [34] Joos, S., Otano-Joos, M. I., Ziegler, S. és mtsai: Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma is characterized by gains of chromosomal material including 9p and amplification of the REL gene. *Blood*, 1996, 87, 1571–1578.
- [35] Fischer, R. I., Gaynor, E. R., Dahlborg, S. és mtsai: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1002–1006.

(Schneider Tamás dr.,
Budapest, Ráth György u. 7–9., 1122
e-mail: schneider@oncol.hu)

Helyesbítés

Az Orvosi Hetilap 2011, 152, 451. oldalán (11. szám) tévesen jelent meg a 6. számban közölt OH Kvíz 9. kérdésének a megoldása és az indoklása.

A helyes válasz: 9. D

Az Orvosi Hetilap 2011, 152, 452. oldalán (11. szám) tévesen jelent meg az is, hogy helyes megfejtés nem érkezett.

A helyes megfejtés beküldője: Dr. Bíró László (Budapest), akinek szívből gratulálunk. A hibáért megfejtőink és olvasóink szíves elnézését kérjük!

Szerkesztőség