


# Van lehetőség a kemoterápián túl – egy idős, relabáló diffúz nagy B-sejtes limfómás betegünk sikeres kemoterápia-mentes kezelése

Németh Réka<sup>1,2\*</sup>, Bicskó Réka Ráhel<sup>1,2</sup>, Nyilas Renáta<sup>1,2</sup>,  
Illés Árpád<sup>1,2</sup> és Gergely Lajos<sup>1,2</sup> 

## Hematológia- Transzfuziológia

58 (2025) 4, 285–288

DOI:  
10.1556/2068.2025.00228  
© 2025 Szerző(k)

<sup>1</sup> Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen, Magyarország

<sup>2</sup> Debreceni Egyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Magyarország

Beérkezett: 2025. szeptember 16. – Elfogadva: 2025. október 28.

Megjelent az interneten: 2025. november 28.

## ESETISMERTETÉS



Az időskori, relabáló/refrakter diffúz nagy B-sejtes limfómában szenvedő betegek kezelése még ma is nagy kihívás. Ebben a populációban az agresszív mentő protokollok és autológ őssejt-transzplantáció már nem opciók, így az utóbbi időben számos irodalmi adat született újabb, célzott terápiák sikeres alkalmazásáról, ám ezek alkalmazhatósága is limitált mellékhatásprofiljuk miatt. Esetünkben egy diagnóziskor 87 éves nőt mutatunk be, akinél gasztroszkópia során derült fény MALT-limfómára, amely *H. pylori* eradikációra remisszióba került. 1 évvel később kiterjedt betegség jelentkezett, amelynek esetében a szövettani vizsgálat DLBCL-t igazolt. Ekkor a beteg 6 ciklus rituximab-bendamustin kezelésben részesült, amelynek hatására komplett metabolikus remisszióba került. 11 hónap remisszió után kiterjedt relapszus igazolódott az akkor 88 éves nőbetegnél. Tekintettel idős korára, kardiológiai státuszára, kezelését kemoterápia-mentesen kezdtük meg: a ViPOR – főként orálisan adható szerek kombinációjából álló (venetoclax, ibrutinib, prednizon, obinutuzumab, lenalidomid) – protokoll általunk módosított változatát, az ún. RIP protokollt alkalmaztuk. A beteg a ciklus első 14 napjában napi 420 mg ibrutinibet szedett, illetve a 2. napon rituximab és polatuzumab vedotin tartalmú infúziót kapott. A ciklusok 21 naponként követték egymást, és a beteg 6 ciklus kezelésben részesült, amelyek végén az EOT PET/CT KMR-t igazolt. Az alkalmazott terápia során a beteg esetében semmilyen jelentős, hospitalizációt igénylő szövődményt, vérképződést nem észleltünk, ami bizonyítja, hogy a diffúz nagy B-sejtes limfóma egyénre szabottan, akár kemoterápia-mentes módon is gyógyítható az idősebb populációban is.

## KULCSSZAVAK

diffúz nagy B sejtes limfóma, időskori, relabáló/refrakter, ibrutinib, polatuzumab vedotin, kemoterápia-mentes, egyénre szabott

## Options beyond chemotherapy – treating an elderly patient with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma without chemotherapy successfully

Treating elderly patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma remains a challenge. Aggressive salvage protocols and autologous stem cell transplantation are not viable options for this population. Although novel targeted therapies have emerged, their use is still limited by side effects. We present an 87-year-old female initially diagnosed with MALT lymphoma during a gastroscopy. After successful *H. pylori* eradication leading to complete metabolic remission, she relapsed a year later with advanced disease; histology confirmed DLBCL. The patient received 6 cycles of rituximab-bendamustin, achieving complete metabolic remission (CMR) at EOT PET/CT. Eleven months later, she experienced a disseminated relapse. Considering her age and cardiac history, we chose a chemotherapy-free regimen: a modified ViPOR protocol, which we named the RIP protocol. Treatment included 420 mg ibrutinib daily for 14 days, with rituximab and polatuzumab vedotin infusions on day two of each 21-day cycle, for six cycles. EOT PET/CT confirmed CMR. No serious adverse events or blood count changes requiring hospitalization were noted, demonstrating that personalized, chemotherapy-free therapy can be effective for elderly DLBCL patients.

\* Levelezési cím/Corr. address:  
Debreceni Egyetem, Belgyógyászati  
Intézet, Hematológiai Tanszék, 4032  
Debrecen, Nagyerdei körút 98.  
Tel.: +36204761631.  
E-mail: nemeth.reka@med.unideb.hu

## KEYWORDS

diffuse large B cell lymphoma, elderly, relapsed/refractory, ibrutinib, polatuzumab vedotin, chemotherapy-free, personalized

## BEVEZETÉS

Az idős, relabáló és refrakter diffúz nagy B-sejtes limfómás (DLBCL) betegek kezelése az egyik legnagyobb terápiás kihívás a hematológiai gyakorlatban.

Bár az első vonalbeli kezeléssel a betegek kb. 70%-a meggyógyul, az idősebb korosztály túlélési mutatói jelentősen elmaradnak a fiatalabbakétól: míg az 5 éves teljes túlélés a 65 év alatti populáció esetében 78,4%, idősebb betegeknél mindössze 54,3% [1]. A rosszabb prognózist több tényező magyarázza: gyakoribb komorbiditások, ezáltal rosszabb általános állapot, súlyosabb mellékhatások, fokozott gyógyszerinterakciók, valamint az ebből következő csökkentett dózisz vagy kevésbé intenzív terápiák alkalmazása. Az idős, relabáló vagy refrakter betegek számára az agresszív kezelések és a konszolidáló autológ őssejt-transzplantáció rendszerint nem reális terápiás lehetőség, ezért az utóbbi években a hatékony, de mérsékelt toxicitással járó mentő stratégiák kerültek előtérbe. A polatumab-rituximab-bendamustin [2], loncastuximab tesarine [3] és a tafasitamab-lenalidomid [4] kezelések adatai alapján ezen protokollok alkalmazhatóak idősebb populációban. A CAR-T-sejtes terápiák (lisocabtagene maraleucel, tisagenlecleucel) [5] szintén ígéretes lehetőséget nyújtanak, bár előfordulhatnak a fiatalabb betegekhez képest súlyosabb formában jelentkező, nehezen kezelhető mellékhatások. Idős betegek kezelésénél alapvető szempont a hospitalizáció minimalizálása és az életminőség megőrzése. 2024-ben egy új protokoll, a ViPOR került bemutatásra, ami elsősorban szájon át alkalmazott gyógyszerek párosítása. A kezelésben a bcl-2 inhibitor venetoclaxot az anti-CD20 obinutuzumabbal, a BTK inhibitor ibrutinibbel, valamint prednizzonnal és lenalidomiddal kombinálták, egyszerre gátolva a DLBCL patomechanizmusában szerepet játszó legfontosabb jelátviteli útvonalakat. A tanulmány keretében kezelt 48 beteg esetében a 2 éves teljes túlélés 36%-nak adódott [6]. Klinikánkon is kedvező tapasztalatok voltak ezen protokoll alkalmazásával. Rendkívül idős, előkezelt betegek esetén a kezelési sémát

módosítottuk, hogy toxicitása minimális, de hatásossága még mindig elfogadható legyen.

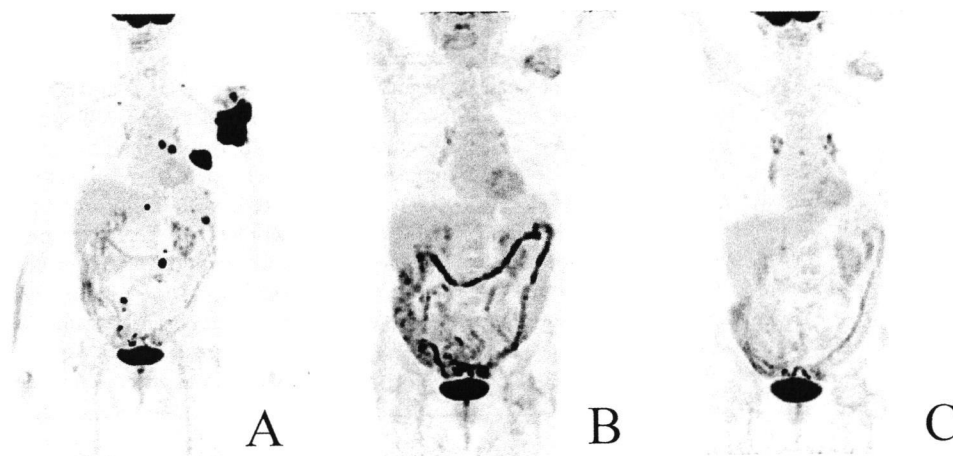
Jelen közleményünkben egy idős kezelt betegünk esetét mutatjuk be, akinek esetében a ViPOR klinikánkon módosított változatát alkalmaztuk sikeresen.

## ESETBEMUTATÁS

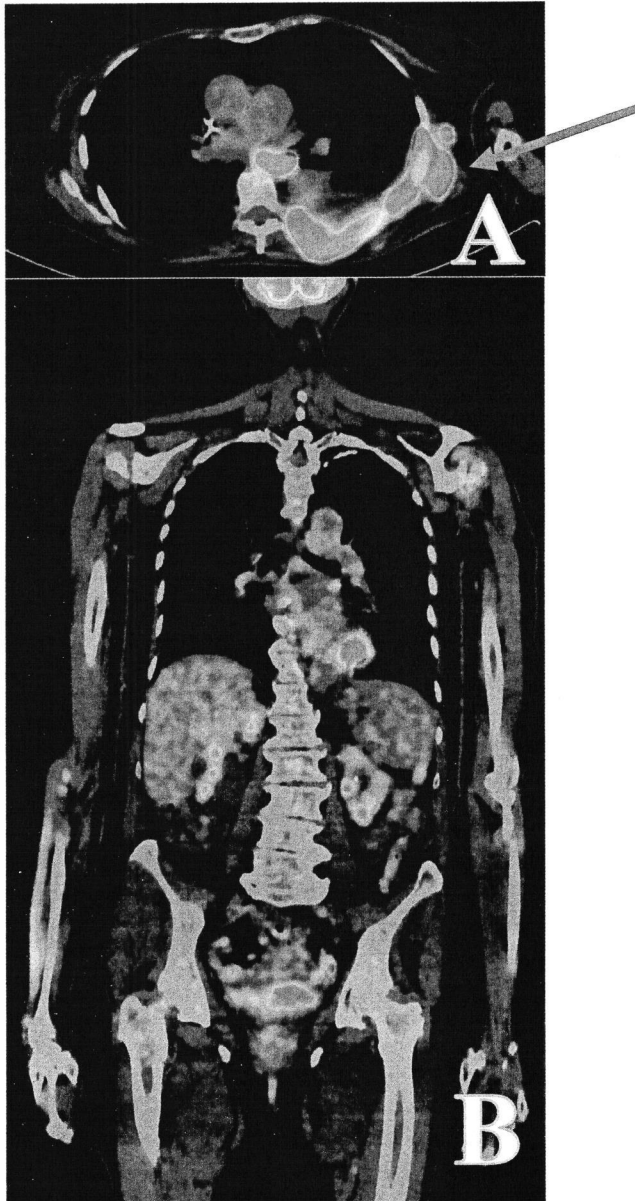
Az 1935-ben született nőbeteg anamnézisében hipertónia, 2-es típusú diabétesz mellitusz, paroxizmális pitvarfibrilláció, illetve ismeretlen etiológiájú kollapszusok miatti pacemaker-beültetés szerepelnek.

2021 decemberében fogyás miatt indult kivizsgálása, amelynek során gasztroszkópia történt, a szövettan atrófiás gasztritist igazolt. 2022 februárjában elvégzett kontroll gasztroszkópia során vett biopsziából már MALT-limfóma igazolódott. Tekintettel az akkor verifikált *Helicobacter pylori* pozitívításra, eradikációs kezelésben részesült, amely utáni ismételt gyomortükrözés és szövettani mintavétel negatív eredményt adott.

2023 februárjában bal váll fájdalma miatt az egyik axillában növekvő terime miatt core biopsziás mintavétel történt. A szövettani vizsgálat non-CG eredetű diffúz nagy B-sejtes limfómát igazolt, 15%-os c-myc expresszióval. Staging PET/CT-n a kiterjedt nodális érintettség mellett lép, oszeális, valamint pulmonális érintettséggel járó betegség ábrázolódott (SUVmax 23,8), amely alapján Ann Arbor IV/B stádiumú betegséget igazoltunk. Kiindulási R-IPI 4-nek bizonyult (életkor, stádium, extranodális érintettség, emelkedett LDH). Az akkor 88 éves beteg kezelését rituximab-bendamustin protokoll szerint kezdtük meg, amelyből 4 ciklust kapott G-CSF védelemben számottevő szövődmény, mellékhatás nélkül. Az ezután elvégzett interim PET/CT-n komplett metabolikus remisszió került leírásra, kezelését így még további 2 ciklus R-bendamustinnal komplettáltuk, idős korát figyelembe véve, redukált dózissal bendamustinnal. A 2023 augusztusában elvégzett EOT PET/CT a komplett



1. ábra. Az első ábrán a 2023. 02. 24-én készült staging PET/CT-n ábrázolódó kiterjedt betegséget (A), majd a 3 ciklus utáni 05. 23-i interim PET/CT-n (B), majd a 6 ciklust követő 08.07-ei EOT PET/CT-n (C) igazolt komplett metabolikus remissziót látjuk



2. ábra. A 2. ábrán nyíllal jelölve a bordákat is destruáló lágyrésztörzimeként megjelenő relapszust (A), illetve a 6 ciklus RIP-kezelés utáni komplett metabolikus remissziót (B) láthatjuk.

Köszönetnyilvánítás: Dr. Farkas Bence és Dr. Barna Sándor, Scanomed Kft., Debrecen

metabolikus remissziót megerősítette (1. ábra). A beteget ezután szakrendelésünkön rendszeresen követtük, remisszióban volt.

2025 januárjában novum mellkasi folyadékgyülem, hiperkalcémia miatt került osztályos felvételre. Mellkascsapolás során nyert punkttátum áramlási cytometriai elemzése 8% kóros B-sejtet igazolt, majd  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT vizsgálat a relapszust megerősítette: mellkasfali, bordákat destruáló pleurális lágyrészképlet és mediasztinális nyirokcsonomó-érintettség igazolódott ( $D_{\max}$ : 15 cm,  $\text{SUV}_{\max}$ : 35,1). Tekintettel a beteg társbetegségeire, idős korára, kezelését kemoterápia-mentesen kezdtük meg: NNGYK engedéllyel ibrutinibet alkalmaztunk rituximabbal és polatuzumab

vedotinnal (Polivy) kombinálva, amelyet RIP protokollnak nevezünk el. A 21 napos ciklusonként adott terápia során a beteg az első 14 napban 420 mg ibrutinibet kapott per os naponta, a második napon pedig  $375 \text{ mg/m}^2$  dózisban Rituximabot és  $1,8 \text{ mg/kg}$  dózisban Polivy-t alkalmaztunk intravénás formában (1. táblázat). Az általunk alkalmazott protokoll a korábban említett ViPOR módosított változatának tekinthető, azonban a csontvelő-deprimáló hatása, illetve a gyógyszerek hazánkban való elérhetősége miatt számos komponensét módosítottuk. Neutropenia profilaxis céljából a kezeléseket követő 7 napban napi 48 MU Accofilt alkalmaztunk szubkután, ennek hatására vérképeltéréseket a kezelések következtében nem észleltünk. A kezelések hatására a mellkasi folyadékgyülem regrediált, a 3. ciklus után elvégzett interim  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT felvétel komplett metabolikus remissziót igazolt, Deauville score: 2. A beteg további 3 ciklus kezelésben részesült az előzőekkel megegyező G-CSF profilaxissal kiegészítve, majd az EOT PET/CT a komplett metabolikus remissziót megerősítette (2. ábra). A kezelések során jelentkező jelentős étvágytalanság miatt a beteg gyógyszerelését megestrol tartalmú per os készítménnyel kiegészítettük, de egyéb mellékhatását a terápiának nem észleltük. A beteg a kezeléseket alatt elfogadható általános állapotban volt, napi tevékenységeit tudta folytatni.

## DISZKUSSZIÓ

A diffúz nagy B-sejtes limfóma kezelése idős, esendő betegek körében továbbra is komoly kihívást jelent. Bár számos irodalmi adat rendelkezésre áll innovatív gyógyszerek sikeres alkalmazásáról, ezek mellékhatásprofilja idősebb betegeken gyakran korlátozza a használatukat: a tafasitamab-lenalidomid terápiát több esetben meg kellett szakítani grade 3 neutropenia miatt [4], illetve ismert a lenalidomid neuropátiát okozó hatása is. A Pola-RB esetében szintén hematológiai toxicitások voltak megfigyelhetőek [2], míg a CAR-T-sejt-kezelések esetében nem elhanyagolhatóak az esetlegesen előforduló neurológiai toxicitások és a citokin felszabadulási szindróma [5].

Az általunk alkalmazott RIP protokoll ambulánsan is adható, vagy csak rövid hospitalizációt (1–2 éjszaka) igényel, ennek köszönhetően a betegek életminősége megőrizhető, a nozokomiális infekciók veszélye pedig jelentősen csökken. Az ibrutinib előkezelésnek köszönhetően a Btk-gátlás már kialakul a 2. napra, ami fokozza a rituximab és polatuzumab vedotin hatékonyságát anélkül, hogy a toxicitást növelné: betegünk esetében semmilyen vérképeltérést, mellékhatást

1. táblázat. A táblázat bemutatja az általunk alkalmazott RIP protokollt és annak összetevőit, amelyeket 21 napos ciklusonként kaptak a betegek

	Nap	Dózis	Adagolási mód
Ibrutinib	1–14. nap	420 mg/nap	p.o.
Rituximab	2. nap	$375 \text{ mg/m}^2$	iv.
Polatuzumab vedotin	2. nap	$1,8 \text{ mg/ttkg}$	iv.
G-CSF	3–9. nap	48 MU	sc.

nem észleltünk, infekciós szövődmény sem jelentkezett, a kezelés jól tolerálható volt. Komplet remisszió alakult ki, és azóta is tudja folytatni megszokott életvitelét.

Tapasztalatunk azt mutatja, hogy a meglévő protokollok észszerű módosítása idős, relabáló betegek esetében is lehetőséget kínálhat hatékony, ugyanakkor szövődménymentes, akár kemoterápia-mentes terápiás megközelítésekre. A személyre szabott medicina jelentősége az elmúlt években egyre inkább felértékelődött, és kulcsszerepet játszik abban, hogy a terápiás döntéseket a beteg állapotához, igényeihez és preferenciáihoz igazítsuk.

*Nyilatkozat:* A kézirat jelen verzióját valamennyi szerző elolvasta és egyetért vele.

*Anyagi támogatás:* Jelen közlemény megírásához a szerzők semmilyen anyagi támogatásban nem részesültek.

*Szerzői munkamegosztás:* Németh Réka a kéziratot írta, a táblázatokat és ábrákat szerkesztette. Bicskó Réka Ráhel a kéziratot írta és véleményezte, Nyilas Renáta, Gergely Lajos, Illés Árpád a kéziratot véleményezte és javította.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek semmilyen anyagi vagy egyéb érdekelttségük nincs a közleménnyel kapcsolatban.

## IRODALOM

- [1] Ayers EC, Smith SM. Diffuse large B-Cell lymphoma in the older and frail patient. *Cancers* 2025 Mar 5; 17(5): 885.
- [2] Terui Y, Rai S, Izutsu K, Yamaguchi M, Takizawa J, Kuroda J, et al. A phase 2 study of polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2021 Jul; 112(7): 2845-54.
- [3] Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardesna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021 Jun; 22(6): 790-800.
- [4] Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, et al. Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021 Sep 1; 106(9): 2417-26.
- [5] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet* 2020 Sep; 396(10254): 839-52.
- [6] Melani C, Lakhota R, Pittaluga S, Phelan JD, Huang DW, Wright G, et al. Combination targeted therapy in relapsed diffuse large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 2024 Jun 20; 390(23): 2143-55.