

dr. Megyery Éva orvos őrnagy,  
dr. Liptay László orvos alezredes,  
dr. Dezsöfi Tibor

## COPP terapia során fellépő átmeneti nagyfokú monocytosis Hodgkin betegen

A szerzők 23 éves, Hodgkin kór III/S/A stádiumában szenvedő betegük COPP terapiája során kialakuló jelentős fokú monocytosisáról számolnak be. A monocytosis ismétlődött, de a gyógyszeres kezelés elhagyása után minden esetben spontán megszűnt, és a COPP terapia befejezése után újból nem jelentkezett. Mivel sem a cyclophosphamid, sem a vincristin, sem a procarbazin, sem pedig a prednison — monoterápia formájában történő — alkalmazása során hasonló fokú monocytosis eddig még nem került ismertetésre, az észlelt jelenséget (mivel a beteg állapota, illetve vizsgálati eredményei egyéb magyarázatot nem adtak) a kombinált chemoterápia során alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásának eredményeként értékelik. Hasonló mellékhatásról szóló beszámólót az irodalomban nem találtak.

A Hodgkin kór (HK) III—IV. stádiumának gyógykezelésében az 1970-es évek eleje óta a ciklikus polychemoterapiás módszer terjedt el. A gyógyszeres kezelést esetenként irradatióval kombinálták.

A *de Vita* és munkatársai által kidolgozott MOPP, illetve COPP terapia (4) értékét illetően kiderült, hogy kétségtelenül értékes és hatásos terapiás gyógymód, bár alkalmazásával nem mindig produkálhatók olyan kitűnő eredmények, mint az eredeti közleményben (8, 9).

Az évtized második felében az eredmények további javítása céljából vezették be a teljes lymphatikus besugárzást az ezt követő kombinált intenzív ciklikus chemoterapiával. A kezelés mellékhatásai közül — a kellő gyakorlattal rendelkező és gondossággal eljáró intézetekben — a cytopeniák átmenetiek és nem fatálisak, hasonlóan átmeneti jellegű a hajhullás és a ritkán fellépő lázreactio. Kifejezett neurotoxicitás esetén vincristin helyett vinblastin adása bizonyult eredményesnek (5). A mediastinum irradatiójának mellékhatásai a kombinált kezelési módok alkalmazása során már komolyabb szövődménnyel jártak (3, 10). A qualitatív vérkép változásait illetően eddig a sejtmag alakváltozásait írták le (1, 2, 6, 7).

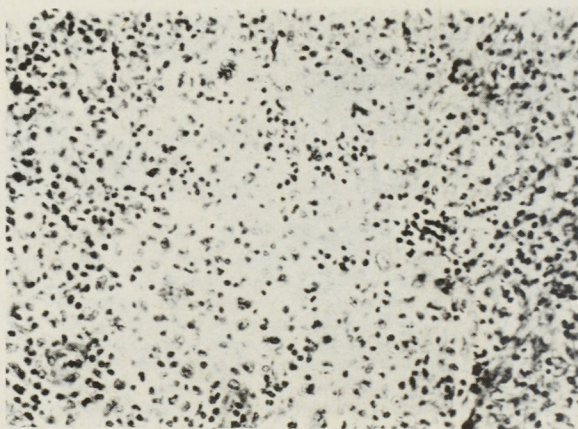
Jelen közleményünkben az irodalomban eddig még nem közölt mellékhatásról, a terapia során kialakult extrém monocytosisról számolunk be.

### Esetismertetés

V. L. 23 éves férfi beteg 1978 októberében nyaka bal oldalán fájdalomlan nyirokcsomókat vett észre, azonban orvosnál csak 1979 januárjában jelentkezett, aki kórházunk sebészeti osztályára utalta.

Az itt végzett biopsia HK kevertsejtes típust mutatott ki. *Szövetteni vélemény:* a küldött anyagban kiterjedt hegesedést mutató folyamat szövetteni képét láttuk, melyre jellemző, hogy sok gócban megtartott folliculusok mutatkoztak, a folliculusok környezetében HK-ra jellemző sarjszövet figyelhető meg, kevés Sternberg-Reed sejttel. Bár a folyamat helyenként noduláris, a hegesedés mégis inkább diffúz típusú, lacunaris sejtek nem láthatók.

A folyamat viszonylag korai jellegű, tömeges plasmasejtek-immunoblastos-eosinophylsejtes beszűrődések jellemzik és nagy valószínűséggel kevertsejtes HK-nak felel meg. *Vélemény:* Hodgkin kór kevertsejtes, korai hegesedéssel. (Dr. Kelényi Gábor prof. POTE Kórbonctani Intézet). Lásd 1. ábra.



1. ábra

A nyirokesomó biopsia eredményének birtokában a beteget további vizsgálatok elvégzése, illetve gyógykezelés céljából osztályunkra irányították.

Felvételkor a jó általános állapotban lévő, panaszmentes fiatal férfi bőre közepesen vértelt cyanosis, oedema nem észlelhető, a garat békés, nyelve tiszta, nedves. A nyakon több borsónyi, környezetével, bőrrel össze nem kaszkodó, nem érzékeny, gyulladamentes nyirokesomót találtunk. A nyak bal oldalán kb 6 cm hosszú pp. gyógyult műtéti heget láttunk. Ugyancsak hasonló, kb. babnyi nyirokesomót tapintottunk mindkét inguinális hajlatban. Hasban kóros resistenciát nem észleltünk, nyomásérzékenységet a beteg nem jelzett. Májat, lépét, nem tapintottunk. RR: 120/80 Hgmm, P: 64/min. volt. Szív, tüdő részéről fizikálisan kóros eltérést nem észleltünk. A mozgásszervek alakilag és funkcionálisan épek voltak, a láb verőereit jól tapintottuk.

Laboratóriumi eredmények: Hb: 2,22 mmol/l, fvs: 8,8 G/l, kvalitatív vérkép: St. 0,03, Se. 0,68, Eo: 0,02, Ly. 0,27. Sebi: 6,32  $\mu$ mol/l, Thy: 2,5 E/ml, Mellen: negatív. T. vizelet: negatív. We: 37 mm/óra. Mellkas rtg: negatív. Serum összfehérje: 87 g/l, alb.: 0,52, alfa 1 glob: 0,05, alfa 2 glob.: 0,08, béta glob.: 0,13, gamma glob.: 0,22%. Thrombocytaszám: 220 G/l. Vércukor: 5,1 mmol/l. se. kreatinin: 90  $\mu$ mol/l, UN: 5,48 mmol/l, EKG: sinus rhythmus, szabályos görbe. Immunelektrophoresis: norm. lelet. Sternum punctio: makroszkóposan normális szeméses velő ürül. Mikroszkóposan normoplasziás velőben megtartott erythro-myelo-thrombopoesis. Kóros sejtek nem láthatók.

1979. március 7—8-án az Országos Onkológiai Intézetben két oldali alsóvégtag lymphangiographiát végeztünk, amelynek eredménye a következő volt:

Lymphangiogram: bal oldalon suprainguinalisan a szövetközi részen (bélfal mentén?) a nyirokérből kilépett kontrasztanyaggyűlem van. A truncus lumbalis erei mindkét oldalt kanyargósak, egyenetlen kaliberűek.

Lymphadenogram: A nyirokerekek kiürültek, a nyirokesomók nem nagyobbak, a lumbális nyirokesomók szerkezete, főleg bal oldalon kissé nagyobb, durvább, szemcsés.

Radiológiai vélemény: A lumbális szakaszon az enyhe keringési és telődési eltérés megfelelő reactiv hyperplasiának. Lymphomára jellemző tünet a feltöltött láncokban nem látható.



A stádium meghatározás céljait szolgáló vizsgálatokat — ugyancsak az Országos Onkológiai Intézetben — staging laparotómiával és splenectómiával fejeztük be. Ennek eredménye:

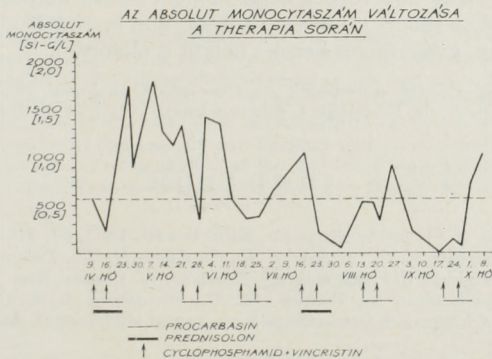
I. Szövetteni vizsgálattal a nyirokesomókban lymphangiographia utáni állapot figyelhető meg.

II. A májban nagyon enyhe periportalis lymphoid sejtes beszűrődés észlelhető. Ettől eltekintve a máj szerkezete ép.

III. Szövetteni vizsgálattal a lépet számos metszésben feldolgoztuk. Fejlett periarteriolaris lymphoid hüvelyek mellett néhány gócban tipikus Sternberg-Reed óriássejtekből, Hodgkin sejtekből, lymphocytákból, plasmasejtekből és eosinophil sejtekből álló daganatos beszűrődés észlelhető, lymphogranulomatosis jeleként. A szöveti altípus lymphocyta predominantiának felel meg. (Dr. Bak — az esetet Dr. Tóth J. mb. osztályvezető konzultálta. Országos Onkológiai Intézet).

A rendelkezésre álló adatok birtokában III/S/A stádiumot állapítottunk meg és *de Vita* ajánlása szerinti dózisban COPP terapiát kezdtünk (4).

A gyógykezelést a beteg — a cyclophosphamid szedés napjain jelentkező hányingertől eltekintve — szubjektíve jól tűrte. A perifériás vérkép változásait — az időnként kialakuló enyhe granulocytopenia mellett — több ízben észlelt kifejezett monocytosis jellemezte. Az első alkalommal fellépő monocytosis során megvártuk a monocytaszaporulat lezajlását és újabb terapiás cyclust csak ez után kezdtünk. Miután ennek a beteg szempontjából ártalmatlan és reversibilis voltáról meggyőződünk, a továbbiakban a monocyta szaporulat terapiás tevékenységünket nem befolyásolta, és a terapiás cyclus halasztására már nem került sor. Az abszolút monocyta számnak a terapia során észlelt változásait a 2. ábra mutatja be.



2. ábra

A terapia során a beteg klinikailag remissióba került: a nyaki nyirokesomók duzzanata megszűnt, a kezdetben gyorsult süllyedés normalizálódott.

Laboratóriumi eredményei: Hb: 2,31 mmol/l, fvs: 7,8 G/l, kvalitatív vérkép: st. 0,01, se. 0,62, ly. 0,32, mo. 0,05. We: 3 mm/óra, se. összfehérje: 75,5 g/l. Elfo' alb.: 0,51, alfa 1: 0,04, alfa 2: 0,08, béta: 0,12, gamma: 0,26%.

Mellkas rtg.: negatív.

### Megbeszélés

Esetünk érdekességét a terapia során fellépő monocytosis képezi. A MOPP, illetve COPP (mustárnitrogén — oncovin — prednisolon — procarbazin, ill. cyclophosphamid — oncovin — prednisolon — procarbazin) terapia során jelentkező egyéb mellékhatásokat és azok jelentőségét a bevezető részben már érintettük. A szövettani klasszifikáció a Ryeban tartott konferencia ajánlása (7), a klinikai stádium megállapítása az Ann Arboni klasszifikáció alapján történt (2).

Jelentősebb fokú monocytosis kialakulását eddig az irodalomban sem COPP terapia során, sem cyclophosphamid, vincristin, prednisolon és procarbazin monoterápia formájában történő alkalmazása során nem észleltek (1, 11).

Mivel a beteg klinikai állapota semmiképpen nem magyarázta a kifejezett monocyta szaporulat tényét (látalansága, újabb nyirokesómozgás megjelenésének hiánya, a Paul—Bunnell reactio negativitása, a mononucleosis infectiosa, illetve lymphotrop vírus infectio ellen szólt), az észlelt jelenséget nem tudván magyarázni, az esedékes cyclophosphamid elhalasztását határoztuk el. A monocytosis lezajlása után újabb cyclophosphamid kezdtünk, de a monocytosis újra fellépett. Mivel a fenti jelenség több ízben ismétlődött és a gyógyszerelés abbahagyása után mindig megszűnt, a monocytosis gyógyszer mellékhatással magyaráztuk. Felfogásunkat alátámasztja, hogy a COPP terapia befejezése után újabb monocytosis nem lépett fel.

A COPP terapia kombinációjában szereplő egyes gyógyszerek alkalmazása esetén fellépő hasonló jelenséget a szakirodalom eddig nem írt le, annak ellenére, hogy a monoterápia formájában történő kezelésben részesült betegek száma és a kezelések során szerzett orvosi tapasztalat sokszorosa a COPP terapia során szerzettnek.

Úgy véljük ezért, hogy a jelentős fokú monocytosis kialakulását a gyógyszerkombinációban szereplő gyógyszerek kölcsönhatása váltotta ki. E felfogásunkat a gyógyszerexpozíciókat követően fellépő monocytosisra alapozzuk, természetesen számításba véve azt az ismert tankönyvi adatot, ami szerint Hodgkin kórban monocytosis igen gyakran, gyógyszeres kezelés nélkül is előfordul.

A cikk szerzői köszönetet mondanak az Országos Onkológiai Intézet munkatársainak, mindenkinek előző dr. Tóth J., dr. Besznayk I. főorvosoknak, valamint dr. Bak Mihálynak önzetlen segítségükért.

## I R O D A L O M

1. Bock, H. E., Gross, R.: Dysgranulocytose. *Klin. Wschr.* 1953, 31, 816.
2. Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, D. W., Tubiana, M.: Report of the committee on Hodgkin's diseases staging classification. *Cancer Res.* 1971, 31, 1860—1861.
3. Castellino, R. A., Glatstein, E., Turbow, M. M., Rosenberg, S. A., Caplan, H. S.: Latent radiation injury of lungs or heart activated by steroid withdrawal. *Ann. Intern. Med.* 1974, 80, 593—599.
4. de Vita, V. T., Serpick, A., Carbone, P. P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.* 1970, 73, 881.
5. Diggs, C. H., Wiernick, P. H., Levi, J. A., Krols, L. K.: Cyclophosphamid, Vinblastine, Procarbazine and Prednisone with CCNU and Vinblastine maintenance for advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1977, 39, 1949—1954.
6. Liptay L., Köhalmi I.: COPP terapia során fellépő átmeneti pseudo-Pelger anomalia. Hatodik Haematológiai Napok. Pécs, 1976.
7. Lukes, R. J., Craver, L. F., Hall, T. C., Rappaport, H., Ruben, P.: Report of nomenclatura committee. *Cancer Res.* 1966, 26, 1311—1316.
8. Portlock, C. S.: Impact of salvage treatment on initial relapse in patient with HD, stages I—III. *Blood* 1978, 51, 825—833.
9. Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.: The management of stages I, II and III Hodgkin's disease with combined radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1975, 35, 55—63.
10. Ruckdeschel, J. L., Chang, P., Martin, R. G.: Radiation related pericardial effusion in patients with Hodgkin's disease. *Medicine* 1975, 54, 245—259.
11. Stacher, A.: Zytostatika. Hämatopoeitisches System. *Klinik und Therapie der Nebenwirkungen.* Hrsg.: Kiemmerle, H. P., Goossens, N. Thieme Verlag, Stuttgart, 1973. 357 p.



ПРЕХОДЯЩИЙ МОНОЦИТОЗ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ В ХОДЕ  
ТЕРАПИИ СОРР У БОЛЬНОГО С ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ  
ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ (БОЛЕЗНЬЮ ХОДЖКИНА)

Авторы сообщают о тяжелом моноцитозе больного с злокачественным лимфогранулематозом стадии III/S/A, развивавшемся в ходе терапии СОРР. Они наблюдали повторное появление моноцитоза, но после прекращения терапии, моноцитоз в каждом случае спонтанно прекратился и после окончания терапии СОРР не возобновился. Ввиду того, что сам по себе ни циклофосфамид, ни винкристин, ни прокарбазин, ни преднизолон не вызывает моноцитоз подобной степени (и состояние больного, а также проведенные анализы других объяснений не дают), авторы предполагают, что в основе наблюдаемого явления лежит взаимодействие совместно примененных лекарств комбинированной химиотерапии. О побочном действии такого рода в литературе не сообщено.

*Major Dr. E. Megyery, Oberstltm. Dr. L. Liptai, Dr. T. Dezsöfi*

VORÜBERGEHEND AUFTRETENDE HOCHGRADIGE MONOCYTOSE BEI MIT COPP  
THERAPIE BEHANDELTEN HODGINKRANKEN

Man berichtet über einen 23 jährigen Patient, der an Hodgkin im III/S/A Stadium litt, bei dessen Behandlung hochgradige Monocytose auftrat. Die Monocytose wiederholte sich, aber nach der Unterbrechung der Behandlung blieb sie spontan aus und nach Beendigung der COPP-Behandlung wurde sie nicht mehr beobachtet. Da weder bei Anwendung von Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin noch Prednisolon—als Monotherapie—noch nie Monocytose beobachtet wurde, bewerten wir diese Erscheinung (da der Zustand und die Untersuchungsergebnisse dies sonst nicht erklären) als Synchronismus der bei der kombinierten Chemotherapie angewandten Arzneimittel. Berichte über ähnliche Begleiterscheinungen fanden wir in der Literatur nicht

# HALOPERIDOL

## injekció / tableta / csepp

### ÖSSZETÉTEL

1 amp. (1 ml) 5 mg haloperidolumot,  
1 tabl. 1,5 mg haloperidolumot,  
1 üveg (10 ml) 20 mg (10 csepp=1 mg) haloperidolumot tartalmaz.

### JAVALLATOK

Minden olyan kórkép, amely motoros és pszichés agitációval jár, mania, oligophrenia, paranoid hallucinátoros állapotok és epileptiformis psychosikok, delirium tremens, Huntington chorea, csillapíthatatlan hányás.

### ELLENJAVALLATOK

Izomtonus fokozódással járó extrapyramidális megbetegedések és az anamnezisben megismert ilyen jellegű mozgászavarok. Depressiók és depressív hangulattal járó elmeegógyászati tünetcsoportok.

### ADAGOLÁS

Az injekció alkalmazása általában akkor javallt, amikor az orális adagolás valamilyen okból lehetetlen (pl. nagyfokú agitatio). Adagja ilyenkor intramuscularisan 1 ampulla (5 mg).

**Felnőttek** átlagos orális napi adagja 4,5–18,0 mg (3–12) tableta.

**Gyermekek** napi orális dózisa 5 éves korig átlagosan 0,5–1 mg ( $\frac{1}{3}$ – $\frac{2}{3}$  tableta vagy 5–10 csepp), 6–15 éves korig 1–2 mg (10–20 csepp). Krónikus hányásban általában 2X10 cseppet (2 mg) adnak naponta.

### MELLÉKHATÁSOK

Huzamosabb ideig tartó kezelés után a betegek nagy részénél akinesia, tremor, izomhypertonia, vagy egyéb parkinsonszerű tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek az adag csökkentésére, vagy a kezelés átmeneti abbahagyása után spontán megszűnnek, illetve antiparkinsonos szerekkel kupirozhatóak.

### GYÓGYSZERKÖLCÖNHATÁSOK

- A Haloperidolt ne alkalmazzuk együtt:
- anticholinerg készítményekkel (növekedhet az intraocularis nyomás)
  - központi idegrendszert bénítókkal (hatásfokozódás)
  - MAO inhibitorokkal (hatásfokozódás)
  - antihipertenzívumokkal (hatásfokozódás)
  - Tricyclikus, depressio elleni szerekkel
  - Orális anticoagulansokkal együtt adva újra be kell állítani a beteg anticoagulans adagját.

### FIGYELMEZTETÉS

A gyógyszer alkalmazása idején fokozott elővigyázatosság szükséges, és alkohol fogyasztása tilos.



KŐBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR,  
BUDAPEST

