



NON-HODGKIN LYMPHOMA

Írta:

Dr. Kovács Gábor

Dr. Müller Judit

Prof. Dr. Nagy Kálmán

Segítő füzetek 4.

Dr. Kovács Gábor — Dr. Müller Judit
Prof. Dr. Nagy Kálmán

Non-Hodgkin lymphoma

Készült az Egészségügyi Minisztérium
támogatásával.

Lektorálta:

Prof. Dr. Fekete György

Prof. Dr. Schuler Dezső

Szerkesztette:

Takácsné Stalter Judit, Bálint Zsolt

Együtt a Daganatos Gyermekekért Alapítvány

Felelős kiadó:

Dr. Bakó Katalin

Országos Szövetség a Daganatos és
Leukémiás Gyermekekért

Nyomdai munkák:

Druk-ker Kft. — Budapest

Hasznos információk

Kezeléseket végző kórház neve: _____

Címe: _____

Telefon: _____ Fax: _____

A gyermek orvosának neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Főnővér neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Pszichológus neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Támogató alapítvány neve: _____

Címe: _____

Telefon: _____

Ambuláns rendelési idő: _____

Hétfő: _____ Kedd: _____

Szerda: _____ Csütörtök: _____

Péntek: _____

Mentők telefonszáma: _____

Mi az a non-Hodgkin lymphoma (NHL)?

A nyirokcsomó daganatok egyik csoportja, szó szerinti fordításban nem Hodgkin-típusú nyirokcsomó daganatot jelent. (A nyirokcsomó daganatok másik csoportját Hodgkin nevű orvostól nevezték el.)

A NHL a nyirokrendszerből (nyirokcsomókból) kiinduló rosszindulatú betegség, melyben kóros, korlátlanul szaporodó, burjánzó nyiroksejtek szaporodnak fel.

A nyirokrendszer (nyirokutak és nyirokcsomók, valamint egyéb nyirokszervek pl. mandulák) összefüggő rendszert képez és a szervezet védekező rendszerében vesz részt. A különböző gyulladáshoz vezető folyamatokban, a kórokozók elleni védekezésben játszik szerepet.

A daganatos sejtek éretlenek, normális védekező működésre nem képesek, ugyanakkor felszaporodnak a nyirokrendszeren belül, folyamatosan terjedve eláraszthatják az egész szervezetet, bekerülhetnek a véráramba, a csontvelőbe és a különböző szervekbe is.

A kórképnek számos alcsoportja van. A pontos szövettani diagnózis elengedhetetlen a hatékony kezeléshez. A betegeket alapvetően 3 fő terápiás csoportba soroljuk a szövettani kép alapján.

Az első csoportba tartoznak az ún. lymphoblasztos (nyiroksejtes) formák. Ez a betegségcsoport hasonlít a leukémiákhoz (hasonló sejtek hozzák létre).

A második csoportba az ún. B-sejtes daganatok tartoznak (ellenanyag termelő sejtek).

Míg a harmadik csoportot az éretlen, nagy-sejtes formák képezik.

Előfordulási gyakoriság

A NHL-k a gyermekkori daganatos megbetegedések kb. 5-7 %-át teszik ki. Magyarországon évente körülbelül 12-20 új beteg kerül felismerésre. Gyakoribb fiúknál és felnőttekben.

Tünetek

A NHL attól függően, hogy a nyirokrendszer mely részét (részeit) érinti, változatos tünetekkel jelentkezhet.

Általános tünetek: láz, gyengeség, étvágytalanság, fogyás, izzadás. Ezek általában előrehaladott betegségben jelentkeznek.

Legjellemzőbb a nyirokcsomó megnagyobbodás, mely leginkább a nyakon, az áll alatt, a hónaljban vagy a lágyékban észlelhető. A nyirokcsomó duzzanat legtöbbször kemény, fájdalomtalan, gyorsan növekszik, a bőrrel, a bőr alatti szövetekkel összekapaszkodik.

Ha a betegség a hasban jelentkezik: hasfájás, a has

elődomborodása, tapintható daganat a hasban, vakbélgyulladásra utaló tünetek, bérelzáródás, felszívódási zavar, hasmenés, gerincbe, hátba sugárzó fájdalom, sárgaság jelentkezhethet.

Ha a betegség a mellkasban jelentkezik: köhögés, nehézlégzés, elszürkülés, a nyak duzzanata jellemző.

A kóros sejtek a véráramon keresztül eljuthatnak, majd felszaporodhatnak a különböző belső szervekben (máj, lép, vesék stb.), azok beszűrését, duzzanatát, működészavarát okozhatják. A betegség bekerülhet a csontvelőbe ill. a csontokba, gátolva a normális vérképzést és csontfájdalmat okozva, illetve bejuthat a központi idegrendszerbe is. A koponyán belül, az agyhártyákon felszaporodó lymphomás sejtek fejfájáshoz, hányáshoz és ingerlékenységhez vezethetnek. A betegség vörös, viszkető bőrelváltozásokkal is járhat.

Kivizsgálás menete

A diagnózis felállítása a szövettani mintavételen (biopszia) alapul. A beavatkozás altatásban, műtéti körülmények között történik. Amennyiben lehetséges bőr alatti nyirokcsomóból veszünk mintát, ha a betegség csak a hasban vagy a mellkasban található, akkor a biopszia onnan történik (műtét vagy vastag tű segítségével).

A biopsziás minta részletes szövettani feldolgozásra

kerül. Részletes molekuláris biológiai vizsgálatok segítenek a pontos altípus meghatározásához.

A betegség kiterjedésének megállapításához minden esetben szükséges a csontvelő vizsgálata is. A csontvelői mintavétel a biopszia során a műtőben történik.

A csontvelő-vizsgálat mellett szükséges megnézni azt is, hogy a központi idegrendszerben jelen van-e a betegség. Erre szolgál a **gerinccsapolás** (lumbálpunkció). Ennek a során egy vékony, viszonylag hosszú tűvel agyvizet veszünk az ágyéki gerincszakasról. Érzéstelenítés után beszűrünk két csigolya között és néhány ml folyadékot bocsájtok le, majd a helyére gyógyszert (vagy élettani sóoldatot) juttatunk vissza. A beavatkozás 1-2 percig tart, és általában helyi érzéstelenítés mellett történik. Kérésre gyógyszeres bódítást ill. kivételesen rövid teljes altatást is alkalmazhatunk. A lumbálpunkcióra a kezelés során többször (5-6 alkalommal) is szükség van, mivel a gerinccsatornába közvetlenül bejuttatott gyógyszerekkel a betegség központi idegrendszeri terjedését igyekszünk megakadályozni.

A betegség kiterjedésének megállapítására CT vizsgálatra is szükség van. A CT vizsgálatra 4-6 órás éhezést követően kerül sor, a betegek kontrasztanyagot is kapnak. Nagyobb gyermekek esetében a vizsgálat éber állapotban, mozdulatlan fekvés mellett történik. A kisebb gyermekeket el kell altatni.

A diagnózis felállításakor még a következő vizsgálá-

latokra van szükség: laboratóriumi- és vírusvizsgálatok, mellkas röntgen, EKG, szív ultrahang (UH), hasi, nyaki here UH, ágyéki gerinc röntgen, csuklóröntgen, csontsűrűség mérés, 24 órás vizeletgyűjtés.

Ezen túlmenően — tekintettel arra, hogy az egyetemeken a legkorszerűbb új eredmények bevezetése és tudományos kutatások is történnek — alkalomszerűen tudományos vizsgálatokra is történhet vérvétel. Ezen vizsgálatok a jövő generációjának eredményesebb gyógyulását szolgálják és az adott betegre nézve általában nem szolgáltatnak aktuális információkat. Ennek ellenére kérjük, hogy járuljanak hozzá a betegellátás fejlődéséhez! Amennyiben valamilyen tudományos vizsgálat céljából külön vérvételre vagy valamilyen külön vizsgálatra lenne szükség, akkor arról előzetesen részletes felvilágosítást adunk, és a szülőktől írásos beleegyezést kérünk.

Az elvégzett vizsgálatok alapján a betegséget stádiumokra osztjuk, és ennek alapján döntünk, hogy milyen erősségű és hosszúságú kezelést kell alkalmazni.

Kezelés

A diagnózis felállítását követően mihamarabb meg kell kezdeni a kezelést, amely tablettás formában szedhető és infúzióban/injekcióban adott gyógyszerekből

(kemoterápiából) áll. Magyarországon a **nemzetközileg elfogadott** és alkalmazott kezelési sémákat alkalmazzuk.

A gyógyszerek kombinációját protokollokban (kezelési sémákban) leírtaknak megfelelően adagoljuk.

Az első kezelési csoportban (lymphoblasztos) a kezelés a leukémia kezeléséhez (ALL) nagyon hasonló módon történik, tekintettel arra, hogy ugyanazon sejtek burjánzásáról van szó (1. Segítő füzetek 1.).

A második (B-sejtes) és harmadik (differenciálatlan, nagy sejtes) csoportban a kemoterápiát 5-6 napos blokk-kezelések formájában alkalmazzuk. A betegség kiterjedésétől függően egy beteg 2-6 kezelési ciklust kap. A blokkok között 2-3 hét szünet van a szervezet regenerálódására.

Az első egy hét egy bevezető, fokozatosan emelkedő adagú szteroid kezeléssel áll (dexamethason), melyet kis adagú cyclophosphamiddal egészítünk ki. A lassú bevezető kezelés lényege a kóros sejtek számának fokozatos és kíméletes csökkentése.

A blokk kezelések igen intenzívek és általában több mellékhatást ill. átmenetileg teljes csontvelő elégtelenséget okoznak.

A legfontosabb mellékhatások: a szervezet védekező képességének csökkenése, fertőzések, lázas állapotokra való hajlam, vérzékenység, bőr- és nyálkahártya károsodás, hányinger, hányás, gyomorpanaszok, idegrendszeri tünetek, máj- vesefunkció eltérések.

A NHL egyes betegségcsoportjaiban a központi idegrendszeri kiújulás megelőzéseként koponya besugárzás szükséges. Amennyiben valamelyik nyirokregióban maradvány daganat észlelhető a kezelés befejezése után, akkor az illető terület besugárzása is szóbajön.

Csontvelő (őssejt) átültetés

NHL esetében csontvelő átültetésre ritkán kerül sor. Csak a betegség kiújulása ill. a hagyományos kemoterápiára adott elégtelen válasz esetén alkalmazandó.

A csontvelő átültetésnek alapvetően két formája van. Az ún. autológ átültetés során a beteg saját, korábban levett őssejtjeit adjuk vissza ugyanazon betegnek (tisztítás és előzetes mega-kemoterápia után). Az ún. allogén (idegen) csontvelő-átültetés során a betegek saját elégtelen működésű csontvelői sejtjeit véglegesen elpusztítva, más embertől kapott csontvelői őssejtekkel helyettesítjük. NHL esetében elsősorban saját (autológ) átültetés jön szóba.

Hangsúlyozni kell, hogy a csontvelő-átültetés nem csodaszer!

Nem minden beteg ill. betegség alkalmas arra, hogy átültetést végezzünk.

Még fontosabb azonban, hogy a betegségek (NHL) döntő része hagyományos kemoterápiás kezeléssel is meggyógyul! Ugyanakkor az autológ csontvelő átül-

tetésnek is lehetnek súlyos szövödményei. Csak a hagyományos kezelésre nem jól reagáló vagy korán kiújuló betegségek esetében jön szóba.

Csak a szakma szabályainak megfelelő, válogatott esetekben indokolt az átültetés elvégzése!

Mi az autológ csontvelő-átültetés?

Magyarra fordítva: saját csontvelői őssejtek átültetése. Az autológ csontvelő-átültetés során a szervezet számára az elviselhető mértéknél sokkal nagyobb dózisos kemoterápiás (daganat ellenes) vagy esetenként irradációs (sugár) kezelést alkalmazunk, melynek hatására egy szokványos kezelésnél lényegesen erősebb terápiás hatás érhető el viszonylag rövid idő alatt. A kezelés következtében kialakuló legsúlyosabb mellékhatások kiküszöbölhetők a betegől korábban levett és tárolt csontvelői őssejtek visszaadásával.

Miért van szükség autológ csontvelői őssejtátültetésre?

Egyes rosszindulatú daganatos betegségek esetén a szokványos mennyiségű gyógyszerekkel történő kezelés nem mindig jár kellő eredménnyel. Ennek oka, hogy elsődlegesen nem lehet a daganatot eltávolítani, vagy a daganat szétszóródott a beteg szervezetében. Ilyenkor

a gyógyszerek dózisának jelentős megemelése még elpusztíthatja a daganatot és gyógyulást hozhat.

Hogyan történik az autológ csontvelői őssejtátültetés?

Az autológ csontvelői őssejtátültetés fő részei a következők: a gyógyszeres kezelés előtt a beteg csontvelői őssejtjeit levesszük, és mélyhűtve tároljuk, melyet szeparálásnak vagy feretizálásnak nevezünk. Egy későbbi időpontban a beteg nagy dózisú kemoterápiás kezelésben (kondicionálás) részesül, mely után visszakapja a saját korábban lefagyasztott őssejtjeit (transzplantáció). A kezelés utolsó szakasza, mely az őssejtek visszaadását közvetlenül követi a várakozás a saját vérképzés beindulására, a vérben a megfelelő sejtszám elérésére.

Amikor a kezelési terv szerint esedékessé válik, a beteg megkapja a daganatot elpusztító gyógyszereket (kondicionálás), és egy nappal a gyógyszerek beadása után visszaadják a gyorsan felmelegített és életképességüket megőrző, korábban lefagyasztott csontvelői őssejteket (0.nap). Ennek során és ezt követően ameddig indokolt a betegek steril körülmények között élnek és szükség szerint rendszeres vörösvértest, vérlemezke pótlásban és folyamatos megelőző antibiotikus kezelésben részesülnek. Az őssejtek megtapadása a csontvelőben és a különböző véralkotó sejtek termelődésének megindulása a 9-20. nap környékén következik be. A megtapadás után a betegek rendszerint már jól vannak és az addig fennálló súlyos fertőzésveszély rendszerint megszűnik.

Az autológ (saját) csontvelői őssejtek átültetése kevesebb veszéllyel jár, mint az allogén (nem saját) csontvelői őssejtátültetés, a beavatkozás esetleges szövődményei mégsem elhanyagolhatóak.

Autológ őssejtátültetés Magyarországon

Magyarországon **Budapesten** (Szent László Kórház) és **Miskolcon** (Gyermekegészségügyi Központ) működik gyermekcsontvelői őssejt transzplantációs osztály. Mindkét osztály az Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság regisztrált központja. A gyermekek csontvelő-transzplantáció indokoltságának szakmai elbírálására és az átültetések sorrendjének eldöntésére létesült a **Gyermek-csontvelőtranszplantációs Bizottság**, mely havonta 1 alkalommal ülészik Budapesten a Semmelweis Egyetem **II. sz. Gyermekklinikáján**.

Teendők a kezelés befejezése után

A kezelés befejezése után rendszeresen végzett kontroll vizsgálatokkal követjük figyelemmel, hogy a betegség ismételten jelentkezik-e. A kezelés utáni első 2 évben 2-3 havonta, a harmadik évben 4 havonta, a negyedik és ötödik évben 6 havonta, az 5. év után

pedig évente van szükség ellenőrző vizsgálatokra. Öt évig, évente, részletes felmérő vizsgálatokat is végzünk, amikor a rutin vérvizsgálatok mellett egyéb eszközös és képalkotó vizsgálatokkal, vesefunkció felméréssel, endokrinológiai vizsgálattal mérjük fel a különböző szervek állapotát (esetleges késői mellékhatások időben történő észlelése céljából).

A betegség esetleges kiújulásának ellenőrzésére fél évente CT vizsgálatot végzünk.

A ma jelenleg legkorszerűbbnek mondható, sejtaktivitást is kimutató PET/CT vizsgálat elvégzésére is van lehetőség. Vitatott esetekben (nem rutinszerűen) alkalmazzuk.

Végleges gyógyulás a kezelés befejezése utáni — panaszmentes — 5 évet követően mondható ki.

A NHL KEZELÉSÉBEN HASZNÁLT GYÓGYSZEREK

ANTRACIKLINEK (Daunorubicin, Adriamycin)

Prehydrálás: nem szükséges

Beadás módja: Az infúzió előtt 15-30 perc alatt 10-20 mg/kg Cardioxan (dexrazoxan) 200-300 ml Ringerlaktátban (a szívkárosító hatás kivédésére). A gyógyszer heparinnal nem érintkezhet (hatáscsökkenés).

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió

Mellékhatások: akut és krónikus szívkárosítás, csontvelő elégtelenség, láz, fertőzések, vérzések, hajhullás, száj- és bélnyálkahártya fekélyek, hasmenés, véna-gyulladás.

ASPARAGINASE (Aszparagináz Medac, Oncaspar, Kydrolase)

Prehydrálás: nem szükséges

Beadás módja: infúzióban, 1-6 óra alatt

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió

Mellékhatások: allergiás reakció, véralvadási zavarok, hasnyálmirigy gyulladás, májkárosítás, idegrendszeri eltérések.

CYCLOPHOSPHAMID (Citoxan, Endoxan)

Prehydrálás: nem szükséges

Beadás módja: ált. 30-60 perces infúzió. Beadás előtt az adag 1/3-ának megfelelő mennyiségű uromitexan. A 4. és 8. órában szintén 1/3 dózisban uromitexan.

Posthydrálás: 24 óra, 3000 ml/m² feles só-5% glukóz

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, véres húgyhólyag gyulladás, vízvisszatartás, hányás, aphták, hajhullás.

CYTARABIN (Cytosar, Alexan)

Prehydrálás: nem szükséges

Beadás módja: ált. injekcióban vénásan ill. nagy adagok esetén 1-2 órás infúzióban. Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, szájnyalkahártya elváltozások, hasmenés, láz, izom- és csontfájdalom, májkárosodás.

Nagy dózisban: kötőhártya gyulladás, ritmuszavar, idegrendszeri tünetek.

Megjegyzés: Nagy adagok esetén a beadás előtt 6 órával kezdve 3 óránként Ultracortenol szemcsepp adandó.

ETOPOSID (VP-16, Vepesid)

Prehydrálás: nem szükséges

Beadás módja: 1-2 órás infúzióban (van tablettás adagolás is)

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió

Mellékhatások: vérnyomásesés, allergiás reakció, csontvelő elégtelenség, aphták, idegrendszeri eltérések, ritmuszavar, hajhullás.

IFOSFAMID (Holoxan)

Prehydrálás: ált. nem szükséges

Beadás módja: 1 óra alatt, infúzióban, uromitexannal (mint a cyclophosphamidnál).

Posthydrálás: 1. cyclophosphamid

Mellékhatások: véres húgyhólyag gyulladás, vesekárosítás, idegrendszeri károsítás, hajhullás.

METHOTREXAT (MTX Lachema, Teva, Ebewe)

Prehydrálás: 12 órás lúgos (bikarbonáttal) só/cukor infúzió

Beadás módja: 24 órás infúzióban, valamint a fenntartó kezelés alatt szájon át. Gerincspolás során a gerincvelőűrbe.

Posthydrálás: 3000 ml/m²/nap bikarbinátos infúzió.

Mellékhatások: száj- és bélnyálkahártya elváltozások, felszívódási zavar, bőrelszíneződés, bőrgyulladás, vesekárosítás, idegrendszeri tünetek, májkárosítás, csontvelő elégtelenség.

Megjegyzés: Savanyú vizeletben a bomlástermék kicsapódik és veseelégtelenséget hozhat létre, ezért a vizelet alkalinizálása kötelező. Nagy adagoknál 36-42 óra múlva a toxikus hatás Ca-leucovorinnal felfüggesztendő!

6-MERCAPTOPURIN (Leupurin, Purinetol) és 6-THIOGUANIN (Lanvis)

Beadás módja: szájon át, tablettá

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, hányás, rossz közérzet, aphták, hasmenés, májkárosodás.

Megjegyzés: Éhgyomorra (kora reggel v. lefekvés előtt), **nem** tejjel kell bevenni.

SZTEROIDOK (Prednisolon, dexamethason, methyl-prednisolon)

Beadás módja: szájon át tablettá formájában, vagy kúp vagy injekció.

Mellékhatások: elhízás, vércukor és zsírszint emelkedés, só- és folyadék visszatartás, káliumvesztés, magas vérnyomás, gyomorpanaszok, gyomorfekély, izomgyengeség, csonttrikulás, növekedési zavar, bőrelváltozások, szőrösödés, psychosis, fehérvérsejtszám emelkedés, rossz sebgyógyulás, gombás fertőzések, szemelváltozások.

VINCA ALKALOIDOK (Vincristin, Vinblastin, Vindesin)

Beadás módja: kizárólag injekcióban

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió

Mellékhatások: idegrendszeri eltérések, bélhűdés, csontvelő elégtelenség, hajhullás.

