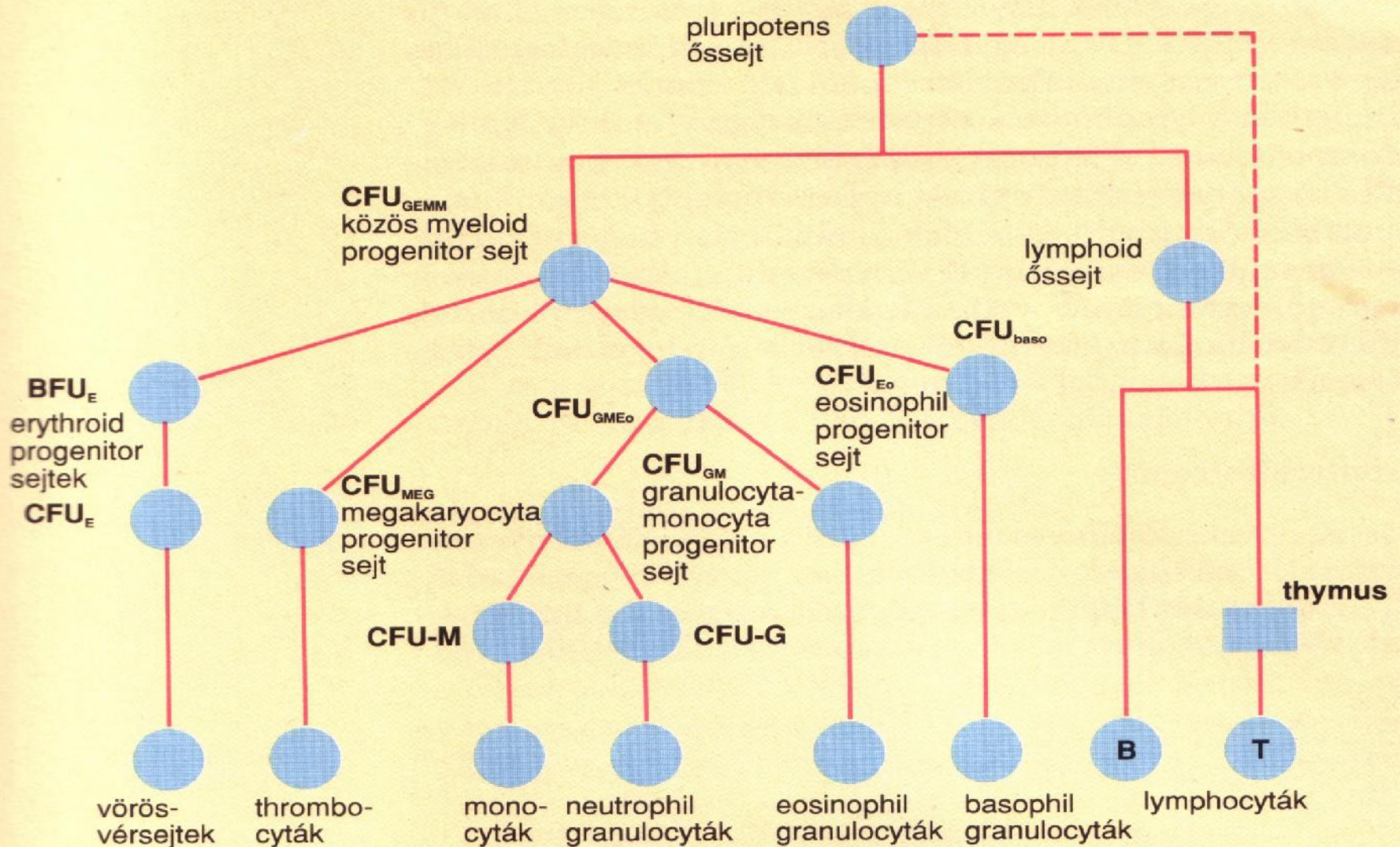


Hematológia

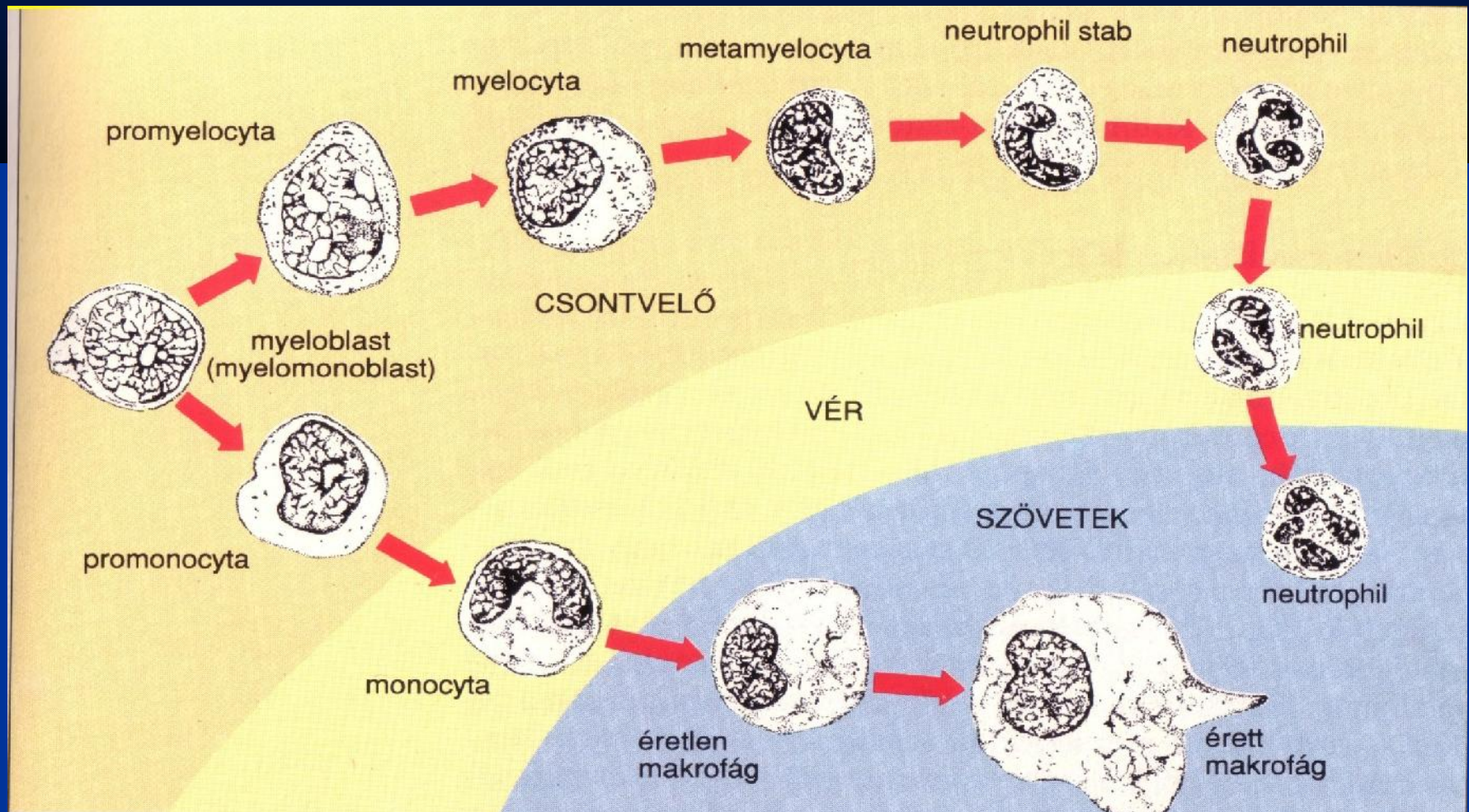
Dr. Adamkovich Nóra

SZTE II.sz Belgyógyászati Klinika és
Kardiológiai Központ

A vérsejtképzés (haemopoesis)

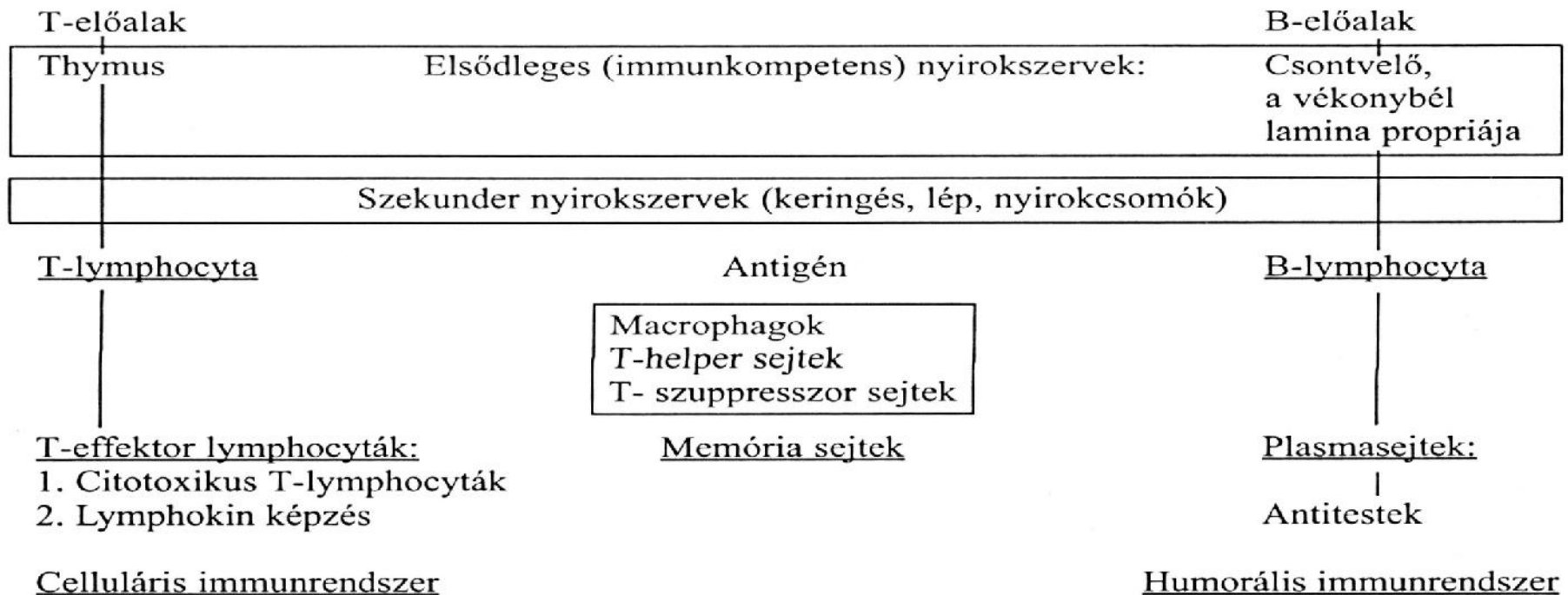


A neutrophil és monocyta phagocyták fejlődése



Lymphocyták

Lymphopoeticus összejt



A T-sejtek fontos szerepet játszanak :

1. Fertőzés elleni védekezésben (főleg gomba, vírus, tbc és lepra)
2. Tumor elleni védekezésben
3. Késői típusú allergiás reakcióban
4. Transzplantációs immunitásban

Nyirokcsomó megnagyobbodás (lymphadenomegalia) okai

■ Lokális:

pyogen fertőzés
(pharyngitis, fogtályog, otitis media), actinomycosis

vírus fertőzés
(pl. macskakarmolási betegség)

tbc

lymphoma:

- Hodgkin- kór
- non-Hodgkin lymphoma

Carcinoma metastasis

■ Generalizált

Fertőzések (infekciók):

- vírusos (pl. mononucleosis infectiosa-EBV, morbilli, rubeola, hepatitis, HIV)
- bakteriális (brucellosis, syphilis, tbc, Salmonella)
- gombás (pl. histoplasmosis)
- protozoon (pl. toxoplasmosis)

Nem infekciós, gyull. betegségek
(Rheumatoid arthritis, SLE, egyéb kötőszöveti betegségek, sarcoidosis)

Leukémiák: elsősorban CLL, ALL

Lymphoma: Hodgkin, Non-Hodgkin

Egyéb (histiocytosis, cc. metast., Waldenström macroglobulinaemia, gyógyszerekre kémiai anyagokra adott válasz reakció, hyperthyreosis)

A malignus lymphomák:

I. Hodgkin lymphomák

II. Non-Hodgkin lymphomák

Nyirokcsomó megjelenése

Megnagyobbodott nyirokcsomó

a nyakon: 59-71%

mediastinum: 62%

axilla: 23-26%

paraaortikus: 34%

inguinális: 16%

A spontán kisebb-nagyobb csomó
nem zárja ki a lymphoma
fennállását

Szubjektív tünetek

- Éjszakai izzadás
- Fogyás
- Bőrviszketés
- Visszatérő láz

Tennivalók lymphoma gyanúja esetén

- A laboratóriumi vizsgálatok nem adnak biztos segítséget
- A diagnózist csak a szövettani vizsgálat biztosítja
- Gyakorlott klinikus és patológus együttműködése szükséges

Hasi, kismencedei adenomegália tünetei

- Bizonytalan hasi, deréktáji fájdalom
- Alsó végtag duzzanat (kismencede)
- Alsó végtagi thrombosisra utaló tünetek
- Májkapu: obstructios sárgaság

Mediastinális adenomegália

- Ingerköhögés
- Nyaki vénák duzzanata
- Vena cava superior syndroma

I. Hodgkin-kór jellemzői

- A malignus lymphomák közé tartozó, kezelés nélkül progresszív betegség
- Incidencia: 2-3/100000 lakos/év
- Prevalencia: 400-1000, férfi dominancia
- Halmozottan fordul elő:
 - 20-30 év között, ill.
 - 60 év körül

Klinikai tünetek

- **Adenomegália**
- **B tünetek(láz, fogyás, éjszakai izzadás)**
- **Eosinophilia**
- **Dg.: szövettani (aspiráció nem elég, biopszia szükséges)**

A diagnózis

- Nyirokcsomó **aspiráció nem elégséges**
- Perifériás nyirokcsomó esetén mindig **biopszia** szükséges
- Ha nincs perifériás nyirokcsomó-core biopszia (ultrahang vagy CT vezérelte) a hasi vagy mediastinális elváltozásokból
- A szövettani feldolgozást **hematopatológiában jártas szakember** végezze. Amennyiben erre nincs mód **konzultatív diagnózis** szükséges.

Stádiumbesorolás

- Ann-Arbor-Cotswolds módosítás
- Szükséges vizsgálatok: fizikális vizsg., mellkasi, hasi, kismed. CT, III-IV std. Csontvelő
- Gallium scintigraphia, PET

Stádiumbesorolás

■ I. Stádium

- Egy nyirokcsomó régió vagy egy lymphoid szerv (lép, Waldeyer gyűrű is nyirokszerv!) érintett

■ II. Stádium

- Két vagy több nyirok régió a rekesz egyik oldalán (mediastinum egy régió, hílusok oldalanként külön régió)

■ III. Stádium A rekesz mindkét oldala érintett

- III.1 a léphilus, coeliakia mesenterikus nyirokcsomókkal
- III.2 paraaortikus,iliacalis vagy mesenterikus nyirokcsomókkal

■ IV. Stádium

- Extranodális diffúz, vagy disszeminált érintettség, amely nem közvetlen ráterjedésből ered

Módosító indexek

- „A” nincsenek általános tünetek
- „B”: láz, éjszakai izzadás, 10% testsúlyvesztés
- X: Bulky: definíció ld. később
- E: Extranodális érintettség nycs. közelében (ráterjedés)
- alsó indexben arab szám: az érintett régiók száma

Szövetteni altípusok

- Lymphocyta gazdag (néhány %)
- Nodular sclerosis ($>40\%$)
- Kevert sejtes ($>30\%$)
- Lymphocyta depletios($<10\%$)

Prognosztikus tényezők

- Korai betegség: bulky tumor (a mediastinális nyacs. átm. $>1/3$ -a a mellkasi harántátmérőnek, perifériás nyacs. > 5 cm átm.), érintett nyacs. régiók száma
- Előrehaladott betegség: hb, se alb, férfi, életkor, fvs, absz.ly. szám, IV. std.

Kezelés

- Korai std.: érintett mezős besugárzás + 2 ciklus ABVD
- Előrehaladott std.: 6-8 ciklus ABVD, bulky tumor esetén + érintett mezős besugárzás
- Primer rezisztencia vagy korai relapszus: nagy dózisú kemoterápia + autológ őssejt pótlás
- Relapszus: RT után kemoterápia, kemoterápia után salvage kezelés

Gyógyulás esélyei, késői szövődmények

- A betegek 85%-a meggyógyul
- A gyógyulás függ a betegség kiterjedtségétől, a prognosztikai tényezőktől
- A választott első kezelésnek kuratív célúnak kell lennie, lehetőleg minimális szövődményekkel.
- Korai szövődmények: hajhullás, hányás, fertilitási zavarok
- Késői: második tumorok, leukémia, coronaria betegség, pajzsmirigy betegség

A reagálás megítélése

- A kezelés végeztével 1 hónap múlva: fizikális vizsgálat, képalkotó eljárás a korábban érintett területekről
- CT-vel észlelt reziduum esetén PET (6-8 hét) ill. lehetőség szerint rebiopszia

A nonHodgkin lymphomák klinikai csoportosítása (WHO)

- **Indolens lymphomák**
lassan progrediálnak
a túlélés több év
a kezeléstől nem várható gyógyulás
- **Agresszív lymphomák**
progrediáló betegség
kezelés nélkül néhány hónapos túlélés
közepes vagy jó reagálás kemoterápiára
- **Nagyon agresszív lymphomák**
nagyon gyors lefolyás
kezelés nélkül néhány hét a túlélés
jó gyógyulási esély

A szövettani és klinikai besorolás kapcsolata

B sejtes

■ *Indolens*

CLL, immunocytoma

HCL

Marginalis zóna

Follicularis

■ *Agresszív*

Plasmocytoma

Köpenyzóna

Diffúz nagysejtes

Mediastinalis B sejtes

Burkitt szerű

■ *Nagyon agresszív*

Lymphoblastos

Burkitt

T sejtes

■ *Indolens*

Mycosis fungoides

Krónikus „adult” T leuk.

■ *Agresszív*

Angioimmunoblastos

Intestinalis

Anaplastikus

■ *Nagyon agresszív*

T- LB

Felnőttkori T sejt ly.

A kezelés szempontjai

- A kezelés függ:
 - szövettani típus (WHO besorolás),
 - stádium
 - életkor
 - általános állapot
 - extranodalis érintettség

CLL (Krónikus lymphoid leukémia)

- Szerzett, klonalis malignus lymphoproliferatív betegség. Jellemző a kis, vioszonylag érett, B-lymphocyták proliferációja a csontvelőben, vérben, lymphoid szervekben, májban és más szervekben.
- 60-70 év között a leggyakoribb (10% < 50 év)
- dg. idején a betegek egy része tünetmentes
- tünetek.:
 - adenomegalia (generalizált is lehet)
 - hepatosplenomegalia,
 - anaemia, thrombopenia (előrehaladottabb stadiumban, de lehet immun mechanizmusú is)
 - fokozott fertőzésre való hajlam

Prognózis: általában lassú lefolyású, de lehet gyors is

Diagnózis

- $>5 \times 10^9/l$ absz. lymphocyta szám
- CD19, CD20, CD23 és CD5 pozitivitás
- Kappa vagy lambda könnyűlánc pozitivitás
- Normo- vagy hypercelluláris csontvelőben $>30\%$ lymphocyta

Prognózis

Stádium	Túlélés (év)
■ Low risk 14	Rai 0 (lymphocytosis)
■ Intermedier	Rai I. (ly↑+adenomegalia) 9
	Rai II. (+máj, lép↑) 5
■ High risk	Rai III. (+ananemia) 2
	Rai IV. (+thrombopenia) 2
■ csontvelő infiltráció típusa (diffúz)	
■ LDH (>240U/l)	
■ ly. kettőződési idő (<12 hó)	
■ kezdeti ly. szám (>50xG/l)	

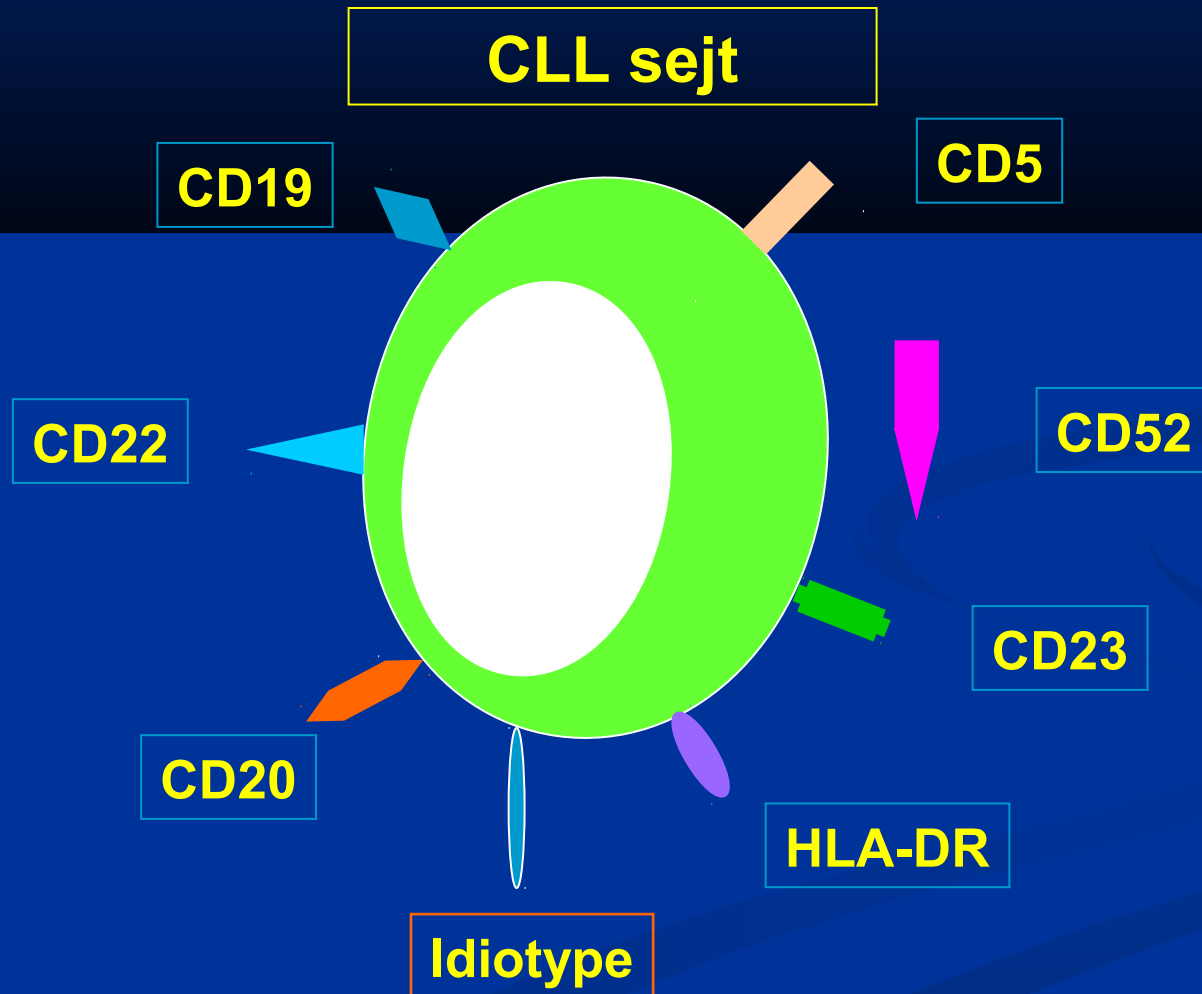
Kezelés

- Low risk: nem kell kezelni
- Intermedier: progresszív betegség esetén (lép, nycsomók, aktivitási tünetek, ly. kettőződési idő)
- High risk: kezelés szükséges

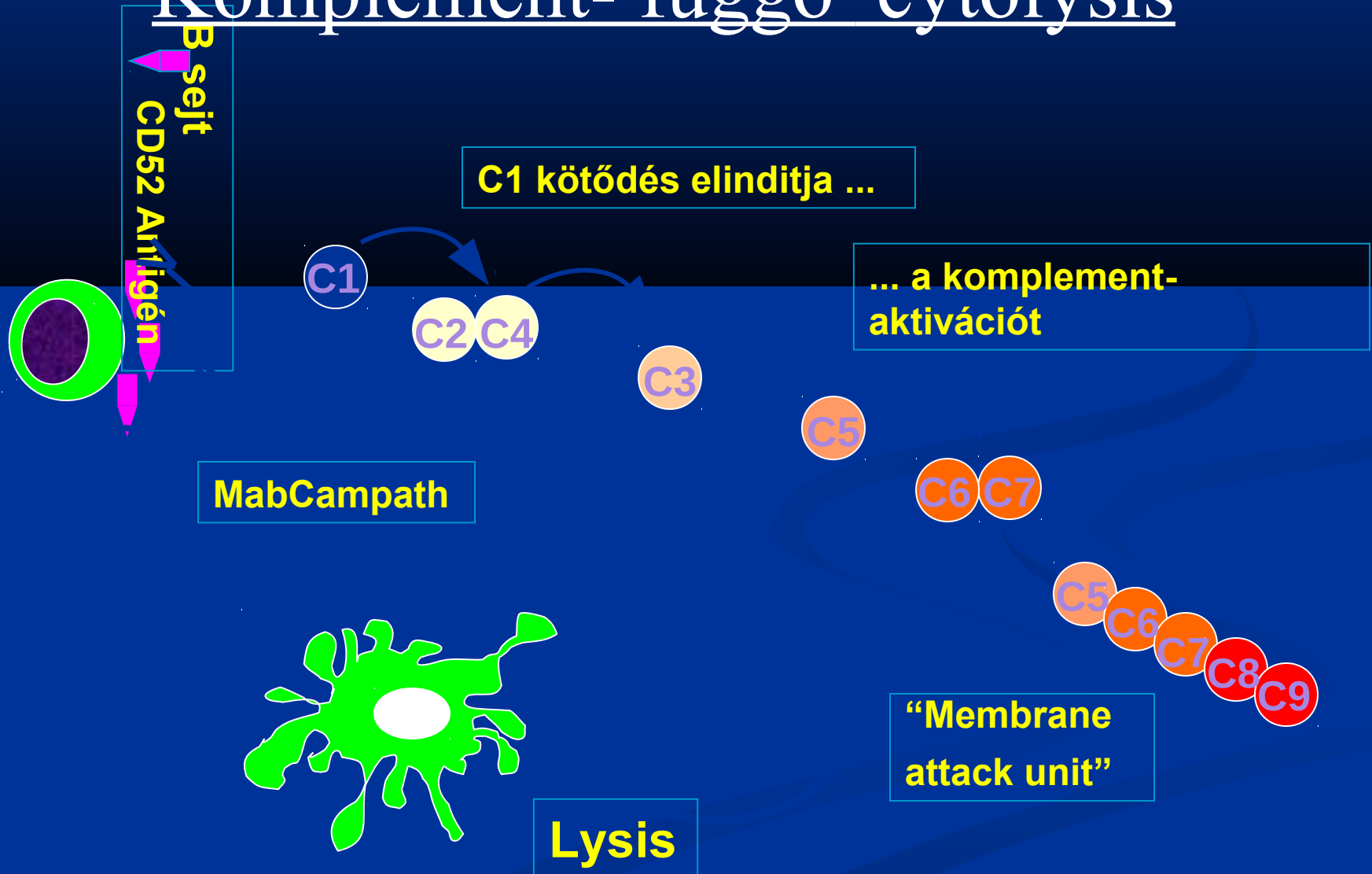
Választandó kezelés

- Alkiláló szer: chlorambucil (Leukeran)
- Cyclophosphamid (Cytosan)
- Purin analógok (fludarabin - Fludara)
- kombinált kemoterápia (FMC)
- monoklonális ellenanyag
 - anti CD52 - MabCampath
 - anti CD 20 - MabThera

Lehetséges target antigének a CLL antitest- terápiájához



Komplement- függő cytolysis



Agresszív lymphomák

- Intenzív kezelés szükséges, kezelés nélkül gyors progresszió.
- Sikeres kezelés feltétele: gyors szövettani dg, stádium meghatározása (a betegség kiterjedtségének megállapítására), kezelésben jártasság (haematológiai centrum)
- Egyénre szabott (rizikó adaptált) kezelés
IPI score (életkor, stádium, LDH, extranodalis érintettség, általános állapot)

Agresszív lymphomák kezelése

- Kombinált kemoterápia

CHOP: cyclophosphamid, adriamycin, vincristin, prednison

- Nagy dózisú kemoterápia + autológ őssejtpótlás – válogatott esetekben

- Immunokemoterápia:

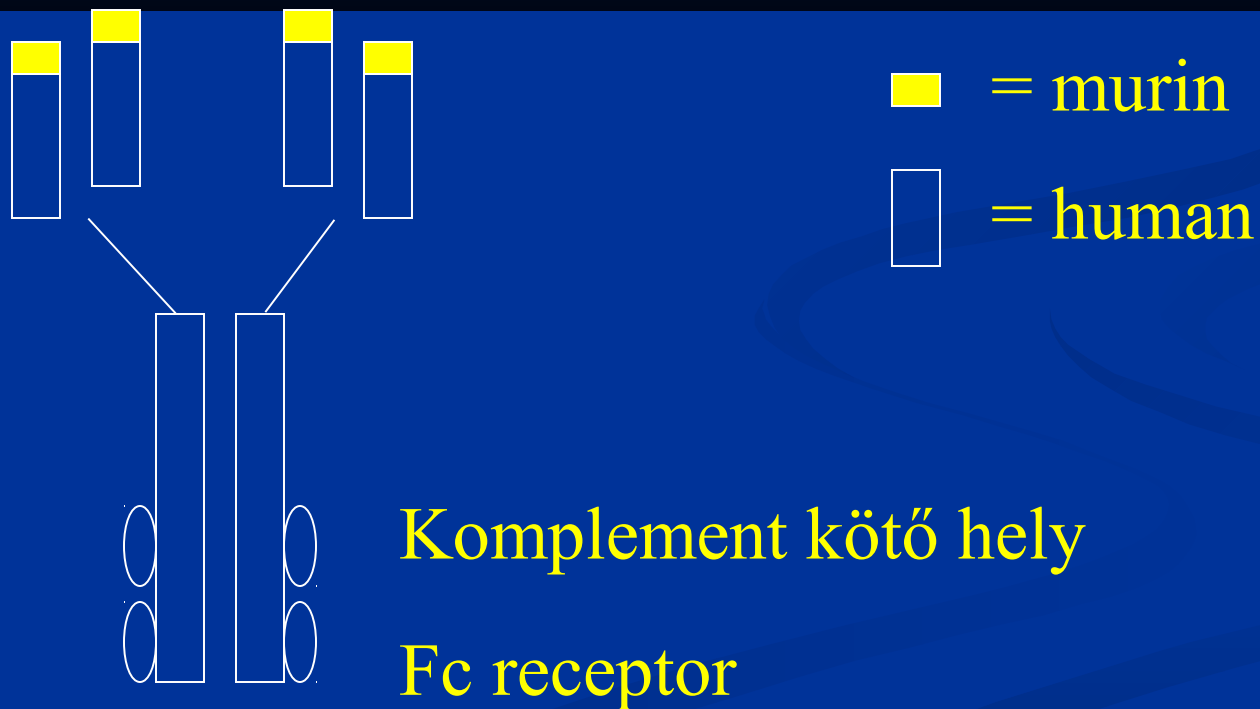
Monoklonális ellenanyag + kemoterápia

Rituximab (MabThera)=antiCD20 (B sejt marker)

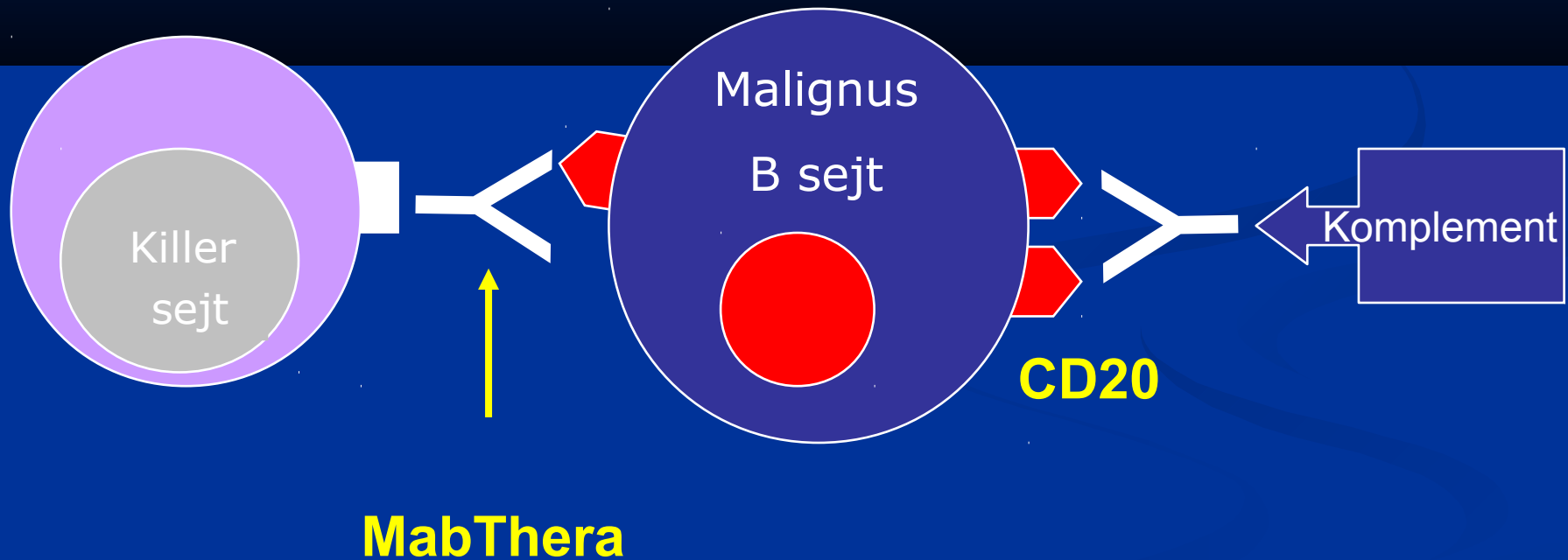
Milyen antigéneket kell megcélózni

- „csak” a malignus sejteken
- fontos a sejt működésében
- nem válik le
- nem módosul
- nem internalizálódik

Kimerikus humanizált monoklonális antitest (mAb)



MabThera hatásmechanizmusa



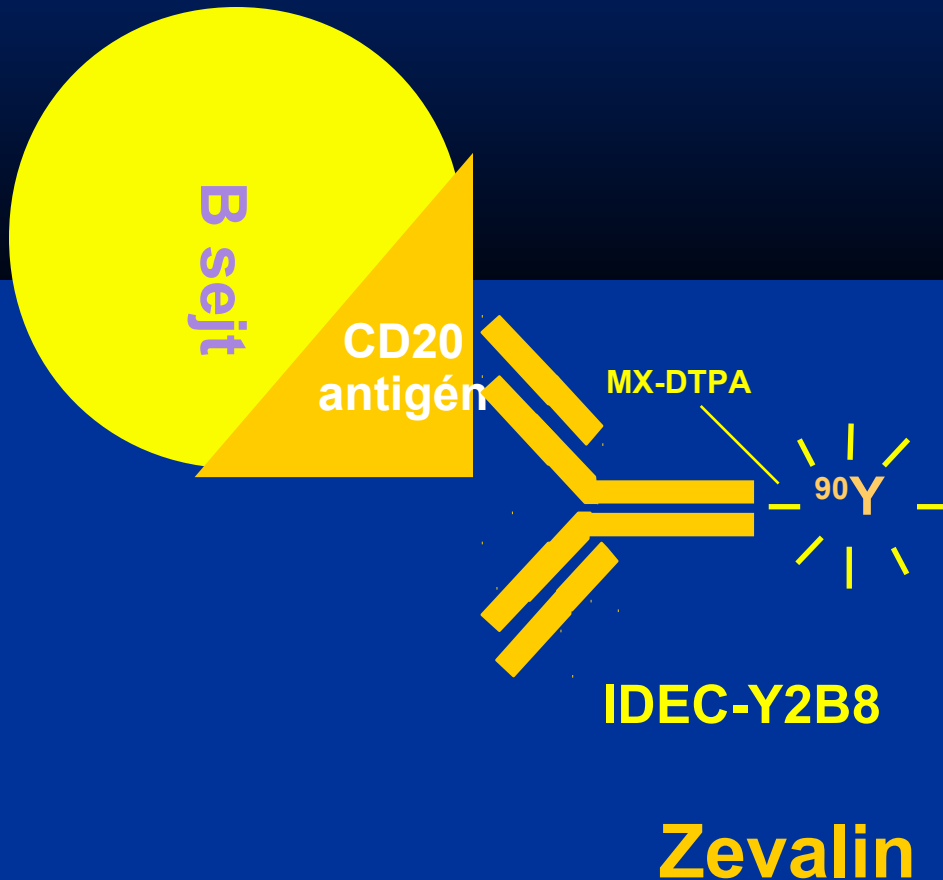
Monoklonális antitest kezelés (mAb)

Konjugálatlan mAb

Konjugált mAb

- izotóppal kapcsolt mAb
- toxinnal kapcsolt mAb
- gyógyszerrel kapcsolt mAb

Radio-immunoterápia



- **IDEC-Y2B8** antitest=ibritumomab
 - Egér IDEC-2B8
 - MX-DTPA(tiuxetan)
erős kelátot képez az antitesttel
 - Stabil ^{90}Y kötés
- **Yttrium-90**
 - $t_{1/2} = 64$ óra
 - Ambulánsan alkalmazható
 - Béta emisszió
 $X_{90} = 5$ mm

Fehérvérsejt rendszer betegségei:

- Benignus kórképek

leucocytosis, neutropenia, agranulocytosis

- Malignus kórképek (leukaemiák)

Leucocytosis (neutr. grc. ↑) okai

- 1 Bakteriális fertőzések (elsősorban pyogén baktériumok okozta lokális vagy szisztémás infekciók)
- 2 Gyulladás és szöveti necrosis, pl. myositis, vasculitis, myocardialis infarctus, trauma
- 3 Anyagcserezavarok, pl. uraemia, eclampsia, acidosis, köszvény
- 4 Különböző tumorok, pl. carcinoma, lymphoma, melanoma
- 5 Akut vérzés, ill. haemolysis
- 6 Kortikoszteroid kezelés (a margináció gátlása miatt)
- 7 Myeloproliferatív betegségek, pl. krónikus myeloid leukaemia, polycythaemia vera, myelosclerosis
- 8 Myeloid növekedési faktor (pl. G-CSF, GM-CSF) kezelés

Neutropéniák (neutr.grc.↓) okai

■ Izolált neutropénia

- Öröklött
- Szerzett
 - Gyógyszer- indukált
 - Gyulladásgátló szerek (NSAID pl. aminopyrin, phenylbutazon)
 - Antibiotikumok (chloramphenicol, co-trimoxazol, sulphasalazin)
 - Antiepileptikumok (phenytoin)
 - Antithyreoid szerek (carbimazole)
 - Antidiabetikumok (tolbutamid)
 - Fenotiazinok (chlorpromazin, thioridazin)
 - Psychotrop szerek és antidepresszánsok (clozapin, mianserin, imipramin)
 - Egyéb (arany, penicilamin, mepacrine, amiodarone stb.)
 - Benignus
 - Ciklikus
 - Immun eredetű (autoimmun, SLE, Felty sy)
 - Fertőzések (vírus: pl. hepatitis, influenza, HIV; fulmináns bakt.: typhus abdominalis, miliaris tbc)

■ Pancytopenia részjelensége

- Csontvelőelégtelenség (aplasztikus anaemia, leukaémiák, kemoterápiát követő aplázia)
- Szisztémás betegség

Neutropéniák (neutr.gra.↓) tünetei, kezelés

- szájnyálkahártya fekélyek, láz, septicaemia
- gyógyszer indukálta agranulocytosisban:
kiváltó tényező elhagyása
- izolálás, csíraszegény környezet
- láz esetén széles spektrumú antibiotikum
adása, sz.e. gomba-, és vírusellenes szer
- G-CSF

Akut leukémiák

- **Akut myeloid leukémia - AML**
- **Akut lymphoid leukémia - ALL**

Klinikai tünetek

- Csontvelőelégtelenség tünetei:
 - Anaemia - gyengeség, tachycardia, fejfájás
 - Thrombocytopenia –vérzések, purpurák
 - Granulopenia - ismétlődő fertőzések, elhúzódó lázas állapot
 - de! a perif fvs. szám lehet magas (a quali-ban blasztok is vannak) vagy alacsony
- Szervi infiltráció tünetei
 - csontfájdalom, gingiva hypertrophia, bőrinfiltráció

A prognózist befolyásoló tényezők

- Életkor
- Általános állapot, kísérő betegségek
- Citogenetikai eltérések (molekuláris gen. jellemzők)
- Megelőző MDS
- Kezdeti fvs szám
- Drog rezisztencia
- (Morfológia)
- (Immunfenotípus)

AML (Akut myeloid leukémia) WHO klasszifikáció

- 1. AML ismert cytogenetikai eltérésekkel
 - t (8;21), t(15;17), inv(16) - jó prognózis
- 2. AML mindhárom vérképző sejtszrendszer dysplasiájával
- 3. Másodlagos AML
- 4. Másképpen nem jellemezhető AML

AML kezelése

- Cél: komplett remisszió(CR) elérése: 5% blaszt a csv-ben, perif. nincs blaszt, vérkép norm.
- Remisszió indukció (Ara-C + anthracyclin)
- Konszolidáló kezelés
 - ha van HLA identikus csontvelő donor: indukció után, vagy 1 ciklus nagy dózisú Ara-C nagy dózisú Ara-C után allogén őssejt transzplantáció
 - ha nincs HLA identikus donor: 3 ciklus nagy dózisú Ara-C
 - idős betegeknél (>60 év) őssejtátültetés nem

Acut lymphoid leukaemia epidemiológia

- 1,4/100000/év
- 0-4 év, majd 50 éves korig fokozatosan csökken, >80 év: újabb peak
- Nucleáris katasztrófa, atomerőművek dolgozói, benzene expozíció (másodlagos ALL ritka)

WHO besorolás

- Precursor B sejtes ALL
- Precursor T sejtes ALL
- Burkitt lymphoma/leukémia

Klinikai jellemzők

- Néhány hetes tünetek:
 - pancytopenia következményei
 - szerv megnagyobbodás
 - nyirokcsomó, lép, máj,
 - T sejtes: mediastinális tumor/nycs.
- Központi idegrendszeri tünet: ritka

Prognosztikus faktorok

■ Beteggel összefüggők

- Életkor (<1 vagy >10 év)
- Általános állapot
- Nem (ffi kedvezőtlen)
- Alacsony albumin

■ Betegséggel összefüggők

- Magas fvs szám
- Cytogenetika t(9;22), t(4;11), hypodiploid
- Immunfenotípus (O sejtes)
- Perifériás blaszt arány

■ Kezeléssel összefüggők

- >4 hét a CR-ig
- Perzisztáló blast arány a periférián a 7. napon, vagy a csontvelőben a 14. napon
- Csökkent dózis intenzitás
- Reagálás steroidra
- Biológiai jellemzők

Kezelés

- Remisszió indukció: Vincristin, Prednisolon, Anthracyclin, L-asparaginase
- Konszolidáció/korai intenzifikáció: Cyclophosphamid, Ara-C, Mitox., HD-Mtx
- Reindukció/fenntartó: Ara-C, Anthracyclin, VP-16
- Intrathecalis profilaxis/kezelés: folyamatos

Köszönöm a figyelmet!