



# Non-Hodgkin-lymfoom

P. Bol

Non-Hodgkin-lymfomen zijn een groep van neoplasmata die vooral ontstaan door woekering van B-lymfocyten. De locaties en uitingen kunnen zeer divers zijn, dit maakt een overzicht van deze aandoeningen gecompliceerd. Non-Hodgkin-lymfoom komt relatief veel voor in industrielanden en treft vooral ouderen. De incidentie neemt toe maar tevens wordt vooruitgang geboekt in diagnostiek en therapie. Immunotypering van de kankercellen en detectie van bepaalde serumeiwitten biedt scherpere classificering, therapiebepaling en prognosticering. Het klassieke spectrum van vooral chemotherapie, en daarnaast bestraling en chirurgie is inmiddels aangevuld met immunotherapie en auto-loge beenmergreïfusie. Ondanks een verschuiving naar meer ernstige vormen zijn de overlevingskansen gestaag aan het toenemen.

## Samenvatting

Trefwoorden:

- Non-Hodgkin-lymfoom
- Oncologie

Datum van acceptatie:

28 mei 2002.

Adres:

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog  
Faculteit Civiele Techniek en  
Geowetenschappen  
Sectie Gezondheidstechniek  
TU Delft  
Postbus 5048  
2600 GA Delft  
pbol@xs4all.nl

BOL P. Non-Hodgkin-lymfoom. Ned Tijdschr Tandheelkd 2002; 109: 267-268.

Bij non-Hodgkin-lymfomen (NHL) is er vooral sprake van woekering van B-lymfocyten in voornamelijk lymfeklieren of -organen (Freedman en Nadler, 1998). De B slaat op herkomst vanuit beenmerg, dit in tegenstelling tot T-lymfocyten, die geassocieerd zijn met thymusweefsel. In feite is NHL geen circumschripte ziekte maar een conglomeraat van aandoeningen, waarvan sommige dicht bij de ziekte van Hodgkin en andere bij leukemie (ook alweer een verzamelbak van kwalen) staan (Brand *et al*, 2001; Non-Hodgkin's Lymphoma Center - NHLCC, 2002). NHL komt vaak voor in een 'indolente' vorm, waarbij patiënt en arts er veelal lange tijd niet op bedacht zijn, maar zij kan zich ook openbaren in agressieve vormen.

## Symptomen, diagnose en complicaties

Meer dan twee derde van de patiënten met NHL vertoont onpijnlijke lymfeklierzwellingen (Freedman en Nadler, 1998). Gewichtsverlies, koorts of nachtzweeten is er bij minder dan een vijfde van de patiënten en vermoeidheid en malaise vindt men bij minder dan een tiende. Bij de diagnostische afwegingen dienen uiteraard infecties (mononucleosis, tuberculose, histoplasmose) in overweging genomen te worden. Lymfeklieren groter dan 1 cm en langer bestaand dan een maand dienen gebiopteerd te worden. Verdacht is lymfadenopathie in het gebied van de Ring van Waldeyer-Hartz (keel) en in het mesenterium (buikvlies), onder andere de plaques van Peyer. Buikprocessen kunnen chronische buikpijn en een vol gevoel in de buikstreek geven.

In 20% van de gevallen is er mediastinale adenopathie; dit kan aanleiding geven tot chronisch hoesten of een onaangenaam gevoel in de borst (Freedman en Nadler, 1998). Bij een kwart tot de helft van de patiënten is de lever na verloop van tijd aangedaan, echter vaak zonder klachten te geven. Wanneer na een 'indolente' periode de lymfomen opgemerkt worden, is er microscopisch zelfs bij driekwart betrokkenheid van de lever te constateren. Agressieve - vaak extranodulaire - vormen van NHL kunnen zich presenteren met huidlaesies, een botbreuk of een zwelling in de testes. Bij 5% van de patiënten is er een primaire manifestatie in bot (compacta). Slechts 1% van de NHL openbaren zich als

eerste in hersenen en ruggenmerg, maar door de toename van (iatrogene) immuunstoornissen (denk aan transplantaties, bestralingen en chemokuren) en de aidsprevalentie vertoont die groep een gestage groei. Met HIV geïnfecteerden lopen een kans van 8-27% op NHL.

Differentieel diagnostisch zijn, naast infecties, sarcoïdose en de ziekte van Hodgkin van belang (Freedman en Nadler, 1998; Brand *et al*, 2001). Extranodulaire NHL zijn lastig te diagnosticeren; in ongeveer een kwart van de gevallen begint NHL zo. Het belangrijkste is onderzoek van een biopsie of punctaat van een lymfeklier. Dit kan NHL identificeren en een gradering kan worden gemaakt op basis van een grondige analyse van het weefsel en immunologische subtypering. Naast gradering is er stagering: hoe is de verspreiding? Metastasering geschiedt meestal hematogeen of lymfogeen, tot ver van de oorsprong. Classificatie geschiedt op grond van gradering en stagering (aantal haarden, hun locatie en de eventuele aanwezigheid van systemische verschijnselen). De indelingen verschillen tussen diverse landen en zelfs binnen landen, daarom wordt hier geen schema gegeven. Momenteel wordt de beschrijving in laag-, middel- en hoogafwijkend (zoals bij de ziekte van Hodgkin) in Nederland meestal niet meer gehanteerd; men spreekt alleen nog van laag- en hooggradig. Deze tweedeling heeft therapeutische consequenties.

Het bloedbeeld kan aanwijzingen geven van stoornissen in lever- en nierfuncties en het eiwitspectrum. Elektroforese van serumeiwitten kan paraproteïnen en bèta-2-microglobuline aantonen, die grote prognostische betekenis hebben. De buik kan met CT- of MRI-scan worden geïnspecteerd en de thorax met röntgenstraling. Beenmergonderzoek (bijvoorbeeld uit de bekkenkam) kan de stagering vervolmaken.

## Therapie

Bij de behandeling van NHL ligt de nadruk op chemotherapie; dit hangt samen met het meestal niet tot een plek beperkt zijn van het proces. Dus, anders dan bij de ziekte van Hodgkin, kan bestraling minder vaak waardevol zijn en chirurgie zelden. Bestraling is aangewezen bij gelokaliseerde processen; toevoeging van cytostatica biedt daarbij meestal geen voordelen. Gezien de

bonte verscheidenheid aan soorten NHL is er bij meer ernstige vormen een caleidoscoop aan combinaties van cytostatica in wisselende doseringen en tijdschema's. In dit korte bestek valt slechts een hoofdlijn weer te geven.

De pijler van de chemotherapie is het combineren van diverse cytostatica, waarbij het geven van meer dan vier niet geëigend lijkt (Coebergh *et al*, 1997; Graatsma *et al*, 2001). Basaal is de combinatie van vier middelen die naar de eerste letters van de generische namen CHOP is genaamd. De C staat voor cyclofosfamide (o.a. Endoxan<sup>®</sup>), H is hydroxycarbamide (o.a. Hydrea<sup>®</sup>), O is oncovine (o.a. Vincristine<sup>®</sup>) en de P staat voor prednison. Deze middelen kennen tal van bijwerkingen, een onvermijdelijk kwaad bij het aanvallen van lichaamseigen cellen. Deze zijn onder andere haaruitval (CHO), beenmergdepressie (HO), misselijkheid en braken (C), maag-darmstoornissen en perifere neuritis (O) en Cushingachtige verschijnselen (P). De kuren zijn meestal ingedeeld als een week toediening gevolgd door twee weken onderbreking; dit gedurende drie tot acht episodes.

Transplantatie van beenmerg van een tweelingbroer of -zus of van een nauw verwant familielid wordt toegepast, dit laatste na corresponderende HLA-typering (Freedman en Nadler, 1998; NHL, 2002). Ook kunnen cellen uit eigen beenmerg (autoloog) gewonnen en geherintroduceerd worden. Monoklonale antilichamen tegen de oppervlakkige antigenen van tumorcellen vormen de laatste pijl op de boog tegen NHL.

### Etiologie en epidemiologie

Diverse factoren zijn met zekerheid gerelateerd aan NHL, daarnaast zijn er vele invloeden die mogelijk iets ermee te maken hebben, maar waarvoor nog geen duidelijke relatie is vastgesteld. Infecties met het Epstein-Barr-virus (EBV) komen bij bepaalde vormen van NHL veel voor, dit virus is in Afrikaanse kinderen vrijwel exclusief de oorzaak van het verwante Burkitt-lymfoom. Bij de ziekte van Hodgkin vindt men EBV bij 40% van de patiënten. HTLV 1 (vergelijkbaar met HIV) is een ander virus dat met NHL geassocieerd wordt, evenals het humane herpes-8-virus, dat ook verband lijkt te houden met het Kaposi-sarcoom, een tumor die vrijwel alleen bij aids-patiënten voorkomt. Vroege besmetting met HTLV1 zou een kans van 3% opleveren om ergens in de levensloop NHL te krijgen. NHL kunnen familiair voorkomen, waarbij het moeilijk is om te onderscheiden of dit met genetische factoren, levensstijl of omgevingsinvloeden samenhangt; alledrie worden immers door familieleden in zekere mate gedeeld. Kennis van de rol van oncogenen bij tal van nieuwvormingen neemt snel toe, in het geval van NHL betreft het meestal chromosoomtranslocaties.

HIV en immuunstoornissen zijn al genoemd als mogelijke oorzaken of uitlokkers van NHL. Inmiddels zijn wel 20 immuunstoornissen ermee in verband gebracht, over het algemeen zeldzame. *Helicobacter pylori*, de maagbacterie, is in verband gebracht met 'mucosa-associated lymphoid tissue' (MALT)-lymfomen

in de maagstreek; deze worden gereduceerd door antibiotische therapie (Freedman en Nadler, 1998; NHL, 2002). Hepatitis C lijkt een predispositie voor NHL te geven. Nitraten in het drinkwater (landbouwgebieden!) zijn verdacht van het verhogen van de kans op NHL; herbiciden als 'Agent orange' (een dioxine) is zelfs een 50 tot 200-voudige verhoging van het risico toegedicht. Slachters en veefokkers tonen een hogere incidentie, wat het vermoeden van virusinvloeden versterkt. Bloedtransfusie en vluchtige stoffen zijn ook als verdachten genoemd. Een gezond dieet met veel groene groenten en vitaminen blijkt een verlaagde kans te bewerkstelligen; de eeuwige boosdoeners alcohol en tabak lijken niet van invloed.

Industrielanden hebben de hoogste incidenties van NHL. Blanken kennen een incidentie van NHL die 50% hoger ligt dan die van andere etnische groepen (NHL, 2002). Ouderen worden veel vaker getroffen: 65-plussers in de Verenigde Staten hebben een incidentie van 70 per 100.000, bijna het tienvoudige van de bevolking onder de 65. De 75-plussers kennen voornamelijk de folliculaire vorm; kinderen daarentegen vooral de extranodulaire manifestatie, bijvoorbeeld in buik of kaak. Onder de kinderen zijn vooral tieners het slachtoffer. Zij hebben een goede prognose: 70-90% herstelt volledig.

In ons land is de jaarincidentie van NHL geschat op bijna 2.000 in 1994 (van wie bijna 1.100 mannen) (Coebergh *et al*, 1997). De sterfte in 1994 bedroeg 1.050 (waarvan 550 mannen). De prevalentie werd in 1994 geschat op 7.800 (van wie 4.100 mannen). De vijfjaars-overleving van patiënten jonger dan 70 jaar nam toe van 43% in de jaren zeventig tot bijna 60% in de jaren tachtig, ondanks de verschuiving naar ernstiger vormen. Zowel diagnostische als therapeutische verbeteringen vormen daarvoor waarschijnlijk de verklaring.

In de Verenigde Staten wordt NHL beschreven als de vijfde of de zesde vorm van kanker naar jaarincidentie en naar sterftecijfers, dit na borst-, long-, colon- en prostaatkanker (Freedman en Nadler, 1998; NHL, 2002). De incidentie is er 40.000-50.000 per jaar; wegens onderregistratie vermoedt men dat het ware getal 80.000 is (hetgeen neerkomt op het dubbele van Nederland). Noord-Amerika ziet een jaarlijkse toename van de incidentie met 3,3% per jaar (vooral hooggradig NHL) wat neer zal komen op een verdubbeling tussen nu en 2021, vergelijkbaar met de waargenomen toename van het melanoom en het prostaatcarcinoom.

### Literatuur

- BRAND HS, DIERMEN DE VAN, MAKES PC. Algemene ziekteleer voor tandartsen. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2001.
- COEBERGH JWW, JONG D DE, GERRITSEN WJ, LEEUWEN FE VAN. Non-Hodgkin lymfomen. In: Maas IAM *et al*, red. Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. Deel I. Amsterdam: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 262-268.
- FREEDMAN AS, NADLER LM. Malignancies of lymphoid cells. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher K, *et al*, eds. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1998: 695-712.
- GRAATSMAN BH, JONG R DE, RUITEN FLPA, SWART GR. Geneeskundig jaarboek. Schiedam: Nijgh Periodieken, 2001.
- NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CENTER. <http://www.patientcenters.com/lymphoma/news/nhl2.html>.