

Priporočila za obravnavo bolnikov z ne-Hodgkinovimi in Hodgkinovim limfomom

Barbara Jezeršek Novaković, Simona Borštnar, Tanja Južnič Šetina, Radka Tomšič, Marjeta Vovk, Lorna Zadravec Zaletel

UVOD

Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali NK. Glede na izvor maligne celice, histološko sliko, klinično sliko, potek in prognozo delimo maligne limfome na:

- Hodgkinov limfom (HL)
- NeHodgkinove limfome (NHL)

Maligni limfomi predstavljajo približno 2,5 % do 5 % vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških. Incidenca NHL variira od 3,7 do 15,5/100.000, incidenca HL pa od 0,4 do 3,7/100.000 glede na geografsko razporeditev. Incidenca NHL narašča eksponentno s starostjo med 20. in 79. letom, incidenca HL pa doseže prvi vrh med 15. in 34. letom in drugega po 50. letu. Na leto v Sloveniji obravnavamo nekaj več kot 250 bolnikov z novoodkritimi limfomi, incidenca zbolevanja narašča.

Etiologija pri večini oblik malignih limfomov ostaja neznana, pri nekaterih podtipih pa obstaja vzročna povezava z virusnimi okužbami (Ebstein-Barrov virus, humani T-limfocitotropni virus 1). Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo.

Sum, da gre za maligni limfom, lahko pri bolniku postavimo s citološko punkcijo povečanih bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečanih tonzil, retroperitonealnega tumorja, infiltrata v vranici), za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma (po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije) pa je nujna histološka preiskava v celoti odstranjene bezgavke oz. reprezentativnega vzorca obolelega organa, ki jo mora opraviti izkušen hematopatolog. Presejalnih preiskav malignih limfomov (razen že omenjene diagnostične citološke punkcije povečanih bezgavk) ni.

RAZVRSTITEV LIMFOIDNIH NOVOTVORB SZO

Nezreli limfomi B

- Limfoblastni limfom B/levkemija B

Periferni limfomi B

- Kronična limfatična levkemija B/ drobnocelični limfocitni limfom
- Prolimfocitna levkemija B
- Limfoplazmacitni limfom
- Dlakastocelična levkemija
- Ekstranodalni limfom marginalne cone/MALTom

- Splenični limfom marginalne cone z/brez vilusnih limfocitov
- Nodalni limfom marginalne cone z/brez monocitoidnih celic
- Plazmocitom
- Folikularni limfom
- Limfom plaščnih celic
- Difuzni velikocelični limfom B
- Burkittov limfom/levkemija

Nezreli limfomi T

- Limfoblastni limfom T/levkemija T

Zreli (periferni) limfomi T/NK

- Levkemični
 - Prolimfocitna levkemija T
 - Granulococelična levkemija T
 - Agresivna levkemija celic NK
 - Limfom T odraslih/levkemija T odraslih (HTLV-1 pozit.)
- Ekstranodalni
 - Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni in nazalnega tipa
 - Limfom T z enteropatijo
 - Hepatosplenični gama delta limfom T
 - Podkožni, panikulitisu podobni limfom T
 - Fungoidna mikoza/Sezaryjev sindrom
 - Primarna kožna CD30 pozit. limfoproliferativna bolezen
 - Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
 - Limfomatozna papuloza
 - Vmesne oblike
- Nodalni
 - Periferni limfom T, brez drugih oznak
 - Angioimunoblastni limfom T
 - Sistemski anaplastični velikocelični limfom

Hodgkinov limfom

- Nodularna oblika limfocitne predominance
- Klasični Hodgkinov limfom/bolezen
 - Z limfociti bogati tip
 - Mešanocelični tip
 - Tip nodularne skleroze
 - Tip limfocitne deplecije

Nerazvrščeni limfomi

PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKU Z NOVODKRITIM MALIGNIM LIMFOMOM

Primarna diagnostika pri bolniku z novoodkritim malignim limfomom vključuje poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda naslednje preiskave:

- **Krvne preiskave**
hemogram z diferencialno belo krvno sliko
hitrost sedimentacije eritrocitov
biokemične preiskave (dušični retenti, jetrni encimi, laktatna dehidrogenaza) proteinogram
nekateri mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV)
- **Slikovne preiskave**
rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah (po mednarodnih standardih je obvezna računalniška tomografska preiskava s kontrastom in brez njega z rezi v 1 cm razmikih)
rentgenogram obnosnih votlin
ultrazvočna preiskava trebuha (po mednarodnih standardih je obvezna računalniška tomografska preiskava s kontrastom in brez njega z rezi v 1 cm razmikih)
po potrebi ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk
po potrebi skeletna diagnostika*
- **Izotopne preiskave**
scintigrafija telesa z galijem*
scintigrafija skeleta*
- **Citološke in histološke preiskave** vzorcev bezgavk (obvezna je histološka preiskava celotne bezgavke) oz. obolelih organov ter vzorca kostnega mozga
- **Pregled pri otologu**
- **Endoskopske preiskave** glede na lokacijo bolezni
gastro-, entero-, kolonoskopija
epifaringoskopija
sinusoskopija
bronhoskopija
mediastinoskopija
endoskopski ultrazvok*

* Preiskava, indicirana glede na lokacijo in tip bolezni.

Po opravljenih preiskavah bolnika zdravimo glede na ugotovljeni tip bolezni, njeno razširjenost (klinični stadij bolezni) in bolnikovo splošno stanje.

Določitev **kliničnega stadija bolezni**:

- Stadij I:** prizadeto eno območje bezgavk (I) ali omejeno prizadet en nelimfatični organ ali tkivo (I.E)
- Stadij II:** prizadeti sta dve ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II) ali pa je omejeno prizadet en nelimfatični organ ali tkivo in ena ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II.E)
- Stadij III:** obolele so bezgavke nad prepono in pod njo (III), sočasno je lahko omejeno prizadet en nelimfatični organ ali tkivo (III.E) ali vranica (III.S) ali oboje (III.E.S)
- Stadij IV:** difuzno ali diseminirano prizadet en ali več nelimfatičnih organov, samostojno ali skupaj z bezgavkami

Dodatne oznake:

- A – brez splošnih (B) simptomov
- B – splošni (B) simptomi
- X – velika tumorska masa

Ocena **bolnikovega splošnega stanja** (WHO):

- 0 bolnik vse običajne aktivnosti opravlja brez omejitev
- 1 bolnik ni sposoben težjih fizičnih obremenitev, vendar je pokreten in lahko opravlja lažja dela
- 2 bolnik je pokreten in lahko skrbi sam zase, vendar ne zmore nikakršnega dela; pokonci je več kot polovico dneva
- 3 bolnik je le omejeno sposoben skrbeti sam zase; več kot polovico dneva je vezan na stol ali posteljo
- 4 bolnik je popolnoma nesposoben skrbeti zase; v celoti je vezan na stol ali posteljo

Pri bolnikih z agresivnimi neHodgkinovimi limfomi ob izbiri citostatske sheme za prvo zdravljenje upoštevamo tudi **mednarodni prognoistični indeks** za bolnike do 60 let starosti, ki vključuje **klinični stadij bolezni** (stadij I ali II – lokalizirana bolezen proti stadiju III ali IV – razširjena bolezen), **bolnikovo splošno stanje** (0 ali 1 proti ≥ 2) ter **vrednost serumske laktatne dehidrogenaze** (\leq dvakrat povišana vrednost proti $>$ dvakrat povišani vrednosti).

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z MALIGNIM LIMFOMOM

❖ Bolnik z neHodgkinovim limfomom

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije** (kronična limfatična levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom, limfoplazmatični limfom, limfom marginalne cone, folikularni limfom gradus I in II)

Klinični stadij I ali II

operacija in/ali obsevanje

Klinični stadij III ali IV

opazovanje – dokler je bolezen stabilna
monokemoterapija (levkeran, fludarabin)
polikemoterapija brez antraciklinov (COP, FC)
polikemoterapija z antraciklini (CHOP, FM)
imunoterapija + kemoterapija (rituximab + kemoterapija)*
obsevanje (npr. ostanka bolezni ali večjih tumorskih mas)

* Imunoterapije z rituksimabom ne apliciramo v sklopu prvega zdravljenja indolentnega limfoma, lahko pa jo priključimo k ne dovolj učinkovitemu zdravljenju 1. reda; sicer prihaja imunoterapija v poštev šele pri zdravljenju ponovitve bolezni.

• Agresivni limfomi

- Burkittovi limfomi, atipični Burkittov in T- ali B- celični limfoblastni limfomi/levkemije
BFM-protokol
- velikocelični anaplastični limfomi (neT-neB-celični ali T-celični), B-celični velikocelični limfomi s presežkom

T-limfocitov, primarni mediastinalni velikocelični limfomi s sklerozo

ACVBP ± obsevanje

- drugi agresivni limfomi (difuzni velikocelični B-limfom, folikularni limfom gradus III)

CHOP ± obsevanje

- limfom plaščnih celic, periferni T-celični limfom

CHOP ± obsevanje*

* Začetna terapija je lahko v primeru neuspeha CHOP tudi manj agresivna (COP, levkeran, obsevanje).

Med uvajanjem SZO razvrstitve malignih limfomov v nasprotju s priporočili patologov še vedno navajamo delitev na indolentne in agresivne limfome, predvsem zaradi bolj poenostavljene in lažje razumljive preglednice ustreznih citostatskih shem. Dejansko pa se o izbiri citostatske sheme odločamo **pri vsakem bolniku individualno** glede na histološki tip bolezni, njeno razširjenost, prognostične dejavnike in bolnikovo splošno stanje.

❖ Bolnik s Hodgkinovim limfomom

- Klinični stadij I ali II + ugodni napovedni dejavniki
ABVD x 4 + obsevanje prizadetih območij
- Klinični stadij I ali II + neugodni napovedni dejavniki
BEACOPP v osnovnih odmerkih x 4 + obsevanje prizadetih območij
- Klinični stadij III ali IV
BEACOPP v povečanih odmerkih x 4 in BEACOPP v osnovnih odmerkih x 4 ± obsevanje ostanka bolezni in/ali prizadetih območij, kjer je bila izhodiščno bolezen zelo obsežna

Učinkovitost zdravljenja praviloma ocenjujemo z istimi preiskavami kot izhodiščno (ponavljamo preiskave, ki so bile izhodiščno patološke) enkrat do dvakrat med prvim zdravljenjem in ob koncu prvega zdravljenja.

Pri nekaterih podtipih malignih limfomov se (če bolnik izpolnjuje splošne pogoje za visokodozno terapijo) lahko odločamo za nadaljevanje konvencionalnega zdravljenja z **visokodozno terapijo s presaditvijo perifernih matičnih celic ali kostnega mozga**:

❖ NeHodgkinovi limfomi

- Difuzni velikocelični B-celični limfom s kliničnima podtipoma
Velikocelični B-limfom s presežkom T-limfocitov
Primarni mediastinalni B-celični limfom
- Anaplastični velikocelični limfom
 1. Utrditev popolnega ali delnega odgovora pri velikem tveganju za ponovitev – dva ali več neugodnih napovednih dejavnikov (mednarodni prognostični indeks za bolnike do 60 let)
 2. Prvi ali drugi kemosenzitivni relaps
 3. Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen
- Limfoblastni limfom B, Burkittov limfom
 1. Utrditev popolnega odgovora ali delnega odgovora v primeru neugodnih napovednih dejavnikov: prizadetost osrednjega živčevja, kostnega mozga in/ali povišana koncentracija LDH

• Limfoblastni limfom T

1. Prva ponovitev bolezni, odzivna na kemoterapijo drugega reda

• Limfom plaščnih celic

1. Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na prvo ali drugo kemoterapijo pri mlajših bolnikih

• Folikularni limfom gradus I, II

1. Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na prvo ali drugo kemoterapijo pri mlajših bolnikih

❖ Hodgkinov limfom

1. Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen (napredovanje med prvim zdravljenjem ali prehodni odgovor, ki traja manj kot tri mesece po končanem zdravljenju)
2. Prvi zgodnji kemosenzitivni relaps (manj kot eno leto po končanem zdravljenju)
3. Pozni relapsi

Odločitev za visokodozno terapijo mora biti za vsakega bolnika individualna!

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVAMI MALIGNIH LIMFOMOV

Vsako leto ugotovimo ponovitev bolezni pri približno 100 bolnikih, ki so bili pred tem že zdravljeni. Verjetnost ponovitve bolezni je največja v prvih dveh letih po končanem zdravljenju.

Bolnika s ponovitvijo limfoma obravnavamo z enakimi diagnostičnimi metodami kot pri primarni diagnostiki, izbor preiskav je odvisen od bolnikovih simptomov in znakov bolezni. Z rutinskimi ultrazvočnimi preiskavami trebuha lahko ugotovimo do 50 % vseh ponovitev.

Smernice zdravljenja ponovitev neHodgkinovih limfomov

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

Kemoterapija po shemah:

levkeran ± kortikosteroidi

COP

CHOP

FC

FM

VACPE

VIM

ali imunoterapija (rituximab) ± kemoterapija

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

• Agresivni neHodgkinovi limfomi

Kemoterapija po shemah:

VIM

VACPE

DHAP

DICEP
ev. reindukcija BFM-protokola
gemcitabin
ali imunoterapija (rituximab) + kemoterapija

Izbir sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

• Hodgkinov limfom

Kemoterapija po shemah:

ABVD
MOPP
MOPP/ABV
ChIVPP
VIM
DICEP
gemcitabin
ali imunoterapija (rituximab) + kemoterapija*

* Imunoterapija z rituximabom je smiselna, če je vsaj 20 do 30 % celic iz vzorca tumorja pozitivnih za CD20-determinanto.

Izbir sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

SLEDENJE BOLNIKOV

Pogostnost kontrol in preiskave ob kontrolah

• Agresivni neHodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom

➤ Prvi dve leti:
kontrolni klinični pregled
temeljne laboratorijske preiskave
rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah
(občasno računalniška tomografija prsnega koša)
in ultrazvočna preiskava trebuha **v štirimesečnih razmikih**, pri veliki verjetnosti za zgodnejšo ponovitev bolezni je potrebna prva kontrola že po dveh mesecih

➤ Tretje in četrto leto:
kontrolni pregled in omenjene preiskave **v šestmesečnih razmikih**

➤ Peto leto:
kontrolni pregled in omenjene preiskave **enkrat na leto**

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

➤ Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:
kontrolni pregled
temeljne preiskave krvi
rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah
in ultrazvočna preiskava trebuha **v štiri- do šestmesečnih razmikih**

➤ Pri bolnikih z obsežno boleznijo, pri katerih pa uvedba zdravljenja še ni potrebna:
sprva kontrole **v dvomesečnih razmikih**, nato glede na dinamiko bolezni

Trajanje sledenja v ustanovi, ki je specializirana za obravnavo limfomskih bolnikov

• Agresivni neHodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom

➤ Prvih pet let v omenjeni ustanovi, nato pri izbranem zdravniku po priporočilih tima za limfome.

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

➤ Doživljenjsko v omenjeni ustanovi, po presoji lahko tudi pri izbranem zdravniku (velja za bolnike v dolgotrajni remisiji).

Navodila za sledenje bolnikov z limfomi pri izbranem zdravniku

Enkrat na leto priporočamo klinični pregled bolnika z natančno anamnezo o B-simptomih, v kliničnem statusu pa s poudarkom na tipnih perifernih bezgavkah, statusu prsnih organov in morebitnih tipnih rezistencah v trebuhu oz. povečanih jetrih ali vranici. Potrebna je kontrola hemograma s trombociti in diferencialne bele krvne slike, od biokemičnih preiskav pa določitev alkalne fosfataze, gamaglutamilne transferaze, laktatne dehidrogenaze, morebiti kreatinina, sečnine in sečne kisline. Enkrat na leto naj bi bolniki opravili tudi ultrazvočno preiskavo trebuha in enkrat na dve leti rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah (10 let po uspešnem zdravljenju limfoma pa naj bi te preiskave opravili le v primeru simptomov in težav).

Pri bolnikih, ki so bili obsevani v predelu vratu, je vsako leto potrebna kontrola ščitničnih hormonov (vključno s tiroglobulinom); pri bolnicah, ki so bile obsevane na predelu mediastinuma ali pazduh, pa priporočamo izhodiščno mamografijo po 30. letu, zatem skrbno samopregledovanje in klinični pregled dojk pri osebni zdravniku (v dveletnih razmikih), po 40. letu mamografijo v dve- ali triletnih razmikih v primeru dodatnih dejavnikov tveganja za karcinom dojk oz. suspektnega kliničnega pregleda ter obvezno mamografijo v dveletnih razmikih po 50. letu starosti. Navedeno priporočamo zaradi možnosti razvoja hipotiroze po obsevanju vratu ter sekundarnih karcinomov (ščitnice, pljuč, dojk) po obsevanju vratu, mediastinuma ali pazduh.

Za bolnike, ki so se zdravili zaradi limfoma želodca, poleg že omenjenih preiskav priporočamo tudi določitev folne kisline in vitamina B₁₂ v serumu enkrat na leto (in po potrebi ju nadomestimo), v primeru težav pa endoskopske preglede (gastroskopija, ev. koloskopija) ter pregled pri otologu zaradi možnosti ponovitve bolezni v predelu prebavil ali v ORL-območju.

Verjetnost ponovitve bolezni

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

Bolezen pri več kot 95 % bolnikov odkrijemo, ko je že razširjena (klinični stadij III ali IV). Pri teh bolnikih ne pričakujemo ozdravitve, potek bolezni je zelo nepredvidljiv.

- **Agresivni neHodgkinovi limfomi (ne glede na primarni klinični stadij in mednarodni prognostični indeks)**

Bolezen se ponovi pri približno 40 % tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10 % bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

- **Hodgkinov limfom (ne glede na primarni klinični stadij)**

Bolezen se ponovi pri približno 25 % tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10 % bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

Literatura

1. Canellos GP, Lister TA, Sklar JL, eds. The lymphomas. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998.
2. Dalla-Favera R, Gaidano G. Lymphomas. In: Cancer. Principles and Practice of Oncology. DeVita VTJr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 2215–387.
3. Jančar J. Progress in the classification of myeloid and lymphoid neoplasms. From REAL to WHO concept. Adv Clin Pathol 2000; 4: 59–76.

