

# SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NE-HODGKINOVIMI LIMFOMI IN HODGKINOVO BOLEZNIJO

Barbara Jezeršek Novaković

## Uvod

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

- Hodgkinovo bolezen (HB)
- 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 15.5/100000 prebivalcev, incidenca HB pa od 0.4 do 3.7/100000 prebivalcev glede na geografsko razporeditev. Incidenca NHL narašča eksponentno s starostjo med 20. in 79. letom starosti, incidenca HB pa doseže prvi vrh med 15. do 34. letom starosti in drugega po 50. letu starosti. Letno obravnavamo na Onkološkem inštitutu približno 250 bolnikov z novoodkritimi limfomi.

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

## Primarna diagnostika pri bolniku z malignim limfomom

Primarna diagnostika pri bolniku z 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;
  - nekatero mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV);

- **Slikovne preiskave:**
  - rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah (po mednarodnih standardih je obvezna računalniško tomografska preiskava);
  - rentgenogram obnosnih votlin;
  - ultrazvočna preiskava trebuha (po mednarodnih standardih je obvezna računalniško tomografska preiskava);
  - ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk – po potrebi;
  - skeletna diagnostika – po potrebi \*;
- **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 lokalizacijo bolezni:
  - gastro-, entero-, kolonoskopija;
  - epifaringoskopija;
  - sinusoskopija;
  - bronhoskopija;
  - mediastinoskopija;
  - endoskopski ultrazvok.\*

\* preiskava indicirana glede na lokalizacijo 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 področje bezgavk (I) ali omejeno prizadet eden nelimfatičen organ ali tkivo (I.E);

**Stadij II:** prizadeti sta dve ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II) ali omejeno prizadet eden nelimfatičen organ ali tkivo in ena ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II.E);

**Stadij III:** obolele so bezgavke nad in pod prepono (III), lahko je sočasno omejeno prizadet eden nelimfatičen organ ali tkivo (III.E) ali vranica (III.S) ali oboje (III.E.S);

**Stadij IV:** difuzno ali diseminirano prizadet eden ali več nelimfatičnih organov samostojno ali skupaj z bezgavkami.

#### **Dodatne oznake:**

A – brez splošnih (B) simptomov

B – prisotni splošni (B) simptomi

X – velika tumorska masa

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

- 0 bolnik opravlja vse običajne aktivnosti 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; vezan je na stol ali posteljo več kot polovico dneva;
- 4 bolnik je popolnoma nesposoben skrbeti sam zase; v celoti je vezan na stol ali posteljo.

Pri bolnikih z agresivnimi NeHodgkinovimi limfomi ob izboru citostatske sheme za prvo zdravljenje upoštevamo tudi **mednarodni prognostični 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  $\geq 2$ ), ter **vrednost serumske laktatne dehidrogenaze** ( $\leq 1$  krat povišana vrednost proti  $>1$  krat povišana vrednost).

## Smernice prvega zdravljenja bolnika z malignim limfomom

### ❖ **Bolnik z NeHodgkinovim limfomom**

#### • **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

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  $\pm$  kemoterapija (Rituximab  $\pm$  CHOP)

#### • **Agresivni limfomi**

- Burkittovi limfomi, Burkittovemu podobni limfomi 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 limfomi s sklerozo

ACVBP  $\pm$  obsevanje prizadetih regij

- ostali agresivni limfomi

CHOP  $\pm$  obsevanje prizadetih regij

Želela bi pojasniti, da v začetnem obdobju uvajanja WHO klasifikacije malignih limfomov v nasprotju s priporočili histopatologov še vedno navajam delitev na indolentne in agresivne limfome, predvsem zaradi bolj poenostavljene in lažje razumljive preglednice ustreznih citostatskih shem. Dejansko pa se o izboru citostatske sheme odločamo pri vsakem bolniku individualno glede na histološki tip bolezni, njeno razširjenost in prognostične dejavnike.

### ❖ **Bolnik s Hodgkinovo boleznijo**

- Klinični stadij I ali II + ugodni napovedni dejavniki  
ABVD x 4 + obsevanje prizadetih regij (24 Gy, če dosežemo popolni odgovor po kemoterapiji ali 30 Gy, če dosežemo delni odgovor po kemoterapiji)
- Klinični stadij I ali II + neugodni napovedni dejavniki  
BEACOPP v bazalnih odmerkih x 4 + obsevanje prizadetih regij
- Klinični stadij III ali IV  
BEACOPP v eskaliranih odmerkih x 4 in BEACOPP v bazalnih odmerkih x 4 ± obsevanje ostanka bolezni ali prizadetih regij, kjer je bila izhodiščno bolezen zelo obsežna

Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo praviloma z istimi preiskavami kot izhodiščno (ponavljamo preiskave, ki so bile izhodiščno patološke), ultrazvočno preiskavo trebuha ponavljamo en- do dvakrat med prvim zdravljenjem in ob zaključku prvega zdravljenja.

Pri določenih podtipih malignih limfomov se (v primeru, da bolnik izpolnjuje splošne pogoje za visokodozno terapijo) odločamo za nadaljevanje konvencionalnega zdravljenja z **visokodozno terapijo s presaditvijo perifernih matičnih celic ali kostnega mozga**:

### ❖ **NeHodgkinovi limfomi**

- **Difuzni velikocelični B celični limfom**  
**Anaplastični velikocelični limfom – vsi tipi**  
**Velikocelični B limfom s presežkom T limfocitov**  
**Primarni mediastinalni B celični 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
- **B limfoblastni, Burkittov limfom**
  1. Utrditev popolnega odgovora ali delnega odgovora v primeru neugodnih napovednih dejavnikov: prizadetost centralnega živčnega sistema, kostnega mozga in/ali povišana koncentracija LDH

- **T limfoblastni limfom**
    1. Prva ponovitev bolezn, 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
- ❖ **Hodgkinova bolezen**
1. Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen (progres med prvim zdravljenjem ali prehodni odgovor, ki traja manj kot tri mesece po zaključenem zdravljenju)
  2. Prvi zgodnji kemosenzitivni relaps (manj kot eno leto po zaključenem zdravljenju)
  3. Pozni relapsi

## **Diagnostika in zdravljenje bolnikov s ponovitvami malignih limfomov**

Letno ugotovimo ponovitev bolezn pri približno 100 bolnikih, ki so bili pred tem že zdravljeni. Verjetnost ponovitve bolezn je največja v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju.

Bolnika s ponovitvijo limfoma obravnavamo z enakimi diagnostičnimi metodami kot pri primarni diagnostiki, izbor preiskav je odvisen od bolnikovih simptomov in znakov bolezn. 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 ali  
 VIM.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije 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,  
CBV,  
MVBPP,  
DICEP,  
ev. reindukcija BFM protokola,  
Gemcitabin v monoterapiji ali kombinacijah.

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

- **Hodgkinova bolezen**

kemoterapija po shemah:

CAV,  
ABVD,  
MOPP,  
MOPP/ABV,  
ChIVPP,  
VIM,  
DICEP,  
CBV,  
Gemcitabin v monoterapiji ali kombinacijah.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije 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, Hodgkinova bolezen**

- Prvi dve leti:  
kontrolni klinični pregled,  
osnovne laboratorijske preiskave,  
rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah (občasno računalniška tomografija prsnega koša)  
in ultrazvočna preiskava trebuha v štirimesečnih razmikih, pri veliki ver-

jetnosti 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 letno.

#### • **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

- Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:  
kontrolni pregled,  
osnovne 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:  
kontrole v dvomesečnih razmikih.

#### ***Trajanje sledenja***

#### • **Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinova bolezen**

- Prvih pet let na Onkološkem inštitutu, nato pri izbranem zdravniku po priporočilih tima za limfome.

#### • **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

- Doživljenjsko na Onkološkem inštitutu.

Letno preneha s kontrolami na Onkološkem inštitutu 40 do 50 bolnikov z agresivnimi NeHodgkinovimi limfomi oz. Hodgkinovimi limfomi, pri katerih vsaj pet let nismo dokazali ponovitve ali poslabšanja osnovne bolezni.

#### ***Navodila za sledenje bolnikov z limfomi pri izbranem zdravniku***

Priporočamo klinični pregled bolnika enkrat letno 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, eventuelno kreatinina, sečnine in sečne kisline. Enkrat letno 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 potrebna letna kontrola ščitničnih hormonov (vključno s tiroglobulinom); pri bolnicah, ki so bile obsevane

na predel mediastinuma ali pazduh, pa priporočamo izhodiščno mamografijo po 30. letu starosti, zatem skrbno samopregledovanje in klinični pregled dojg pri osebnem zdravniku (v dvoletnih razmikih), po 40. letu starosti mamografijo v dvo- ali triletnih razmikih v primeru dodatnih rizičnih dejavnikov za karcinom dojg oz. suspektnega kliničnega pregleda, ter obvezno mamografijo v dvoletnih razmikih po 50. letu starosti. Navedeno priporočamo zaradi možnosti razvoja hipotiroze po obsevanju vratu, ter sekundarnih karcinomov (ščitnice, pljuč, dojg...) 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 B<sub>12</sub> v serumu enkrat letno (in po potrebi nadomeščanje le-teh), v primeru težav pa endoskopske preglede (gastroskopija, ev. kolonoskopija), ter pregled pri otologu zaradi možnosti ponovitve bolezni v predelu prebavil ali v ORL regiji.

### **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.

- **Hodgkinova bolezen (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, editors. The lymphomas. Philadelphia: Saunders, 1998.
2. Dalla-Favera R, Gaidano G. Lymphomas. In: Cancer: principles and practice of oncology. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 2215-387.