

NE-HODGKINOVIM LIMFOMI (NHL) — KLINIČNA SLIKA, DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

Marija Fidler-Jenko, Gabrijela Petrič-Grabnar, Rudi Snoj

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) so novotvorbe, ki nastanejo zaradi maligne preobrazbe celic limfatične vrste v limfatičnem tkivu. Glede na klinični potek in zahtevnost zdravljenja tvorijo heterogeno skupino obolenj. Biološko in klično se razlikujejo od Hodgkinove bolezni.

Potek in prognoza NHL sta odvisna od vrste limfoma, manj od stopnje razširjenosti.

Pravilno vodenje bolnikov z nizko malignimi limfomi jim omogoča kvalitetno življenje kljub neozdravljivi bolezni.

Pravočasno in dovolj intenzivno zdravljenje visokomalignih limfomov privede do popolne remisije pri visokem odstotku bolnikov in tudi možnosti ozdravitve.

NHL ugotavljamo približno v 2 % vseh malignomov. Zbolijo otroci in predvsem starejši odrasli, pa tudi posamezniki v starosti od 30 do 40 let. Pogostnejši so limfomi B (80 %) kot limfomi T, pri 5 % pa z imunološkimi znamenji limfoma ni možno opredeliti.

Etiopatogeneza

Virusna etiologija limfoma je znana pri nekaterih vrstah živali. Epstein-Barrov virus sproža nastanek afriške oblike Burkittovega limfoma. Človeški retrovirus HTLV 1 lahko povzroči nekatere kožne oblike te bolezni: limfom T in T-celično limfoblastno levkemijo. Pomemben etiološki razlog je pomanjkljiva imunska odzivnost, prirojena ali pridobljena, kar se v zadnjem času kaže v večji pogostnosti malignih limfomov pri bolnikih z aidsom. Večja pojavnost limfoma se kaže pri avtoimunih obolenjih (Sjögrenov sindrom, revmatoidni artritis, sistemski lupus erythematosus); lahko so posledica obsevanja ali kombiniranih zdravljenj s citostatiki in obsevanjem.

Znane so kromosomske nepravilnosti pri malignih limfomih, in sicer translokacija med kromosoma 18 in 14. Kronična limfocitna levkemija in Burkittov limfom imata pogosto spremenjen dolgi krak kromosoma 14.

Ne nazadnje sta lahko za večjo pogostnost določenih limfomov pomembna tudi okolica in geografsko območje.

Histološka razvrstitev

Leta 1966 se je pojavila prva klinično uporabna histološka razvrstitev po Rappaportu, v sedemdesetih letih so ji sledile take, ki so upoštevale imunološka dognanja o izvoru celic. Pri nas smo v prehodnem obdobju uporabljali poleg Rappaportove tudi Lukes-Collinsovo razvrstitev, od leta 1980 pa Lennertovo ali Kielsko razvrstitev, ki jo večinsko upoštevajo v Evropi. Za klinično uporabo je v svetu uveljavljeno delovno besedilo (working formulation) iz leta 1981. To je delovno besedilo, ki razvršča različne histološke razvrstitve v klinično odvisnost po stopnji malignosti in poteku (priloga 1: Korelacija Kielske razvrstitve z delovnim besedilom).

Priloga 1. Primerjava med histološkima razvrstitvama malignih limfomov (ML)

ML	Delovno besedilo	Kielska razvrstitev
Nizke stopnje malignosti		
A	malih limfocitov z plazmocitoidno diferenciacijo ali brez nje	A limfocitni
B	folikularni, male zarezane celice	B-KLL, T-KLL
C	folikularni mešani, male zareze in velike celice	limfom cone T dlakastocelična levkemija, kožni limfomi T
		A imunocitomi limfoplazmocitni, limfoplazmocitoidni, plazmocitom?
		E centrocitni, centroblastni-centrocitni
		B, C, D folikularni
		F difuzni
Srednje stopnje malignosti		
D	folikularni, pretežno velike celice	
E	difuzni, male zarezane celice	
F	difuzni mešane, male in velike celice	
G	difuzni, velike celice	
Visoke stopnje malignosti		
H	velikih celic, imunoblastni	G centroblastni, limfoblastni
I	limfoblastni	J B-(Burkitt idr.)
J	malih nezarezanih celic	I T-(konvolutni idr.)
		H imunoblastni
neopredeljeni		
Drugi dlakastocelična levkemija, kožni T-celični, plazmocitom, histiocitna neoplazija		

* KLL = kronična limfocitna levkemija

Klinična slika in diferencialna diagnoza

Pri več kot dveh tretjinah bolnikov so povečane bezgavke prvi znak NHL, vendar lahko diferencialno diagnostično pomenijo bakterijsko ali virusno okužbo, toksoplazmozo, pri mladih pa Hodgkinovo bolezen in pri starejših možnost razsoja solidnega tumorja (priloga 2: Diferencialna diagnoza povečane bezgavke).

Priloga 2. Diferencialna diagnoza povečane bezgavke

Mesto	Vzrok
Zatilje	Okužbe lasišča; pri otrocih vbodi insektov, redko maligni limfomi oz. metastaze
Za uhljem	Rdečke
Pred uhljem	Okužba vek, veznice; epidemični keratokonjunktivitis
Vrat zadaj	Toksoplazma
Vrat zadaj, podbradje	Okužbe lasišča; čeljusti; TBC
Vrat spredaj	Okužbe ustne votline in žrela
Nad ključnico (trde in prirasle)	Metastaze malignomov v prsni ali trebušni votlini; redkeje okužbe
Pazduhe	Okužbe rok; »cat scratch disease«; bruceloz; NHL
Epitrohlearno — enostransko — obojestransko	Okužbe rok Virusne okužbe pri otrocih; sarkoidoza; tularemija
Ingvinalno — enostransko — obojestransko — progresivno povečanje bezgavk brez okužbe	Lymphogranuloma venereum; lues Gonokokne, herpetične okužbe; mikoplazma; uretritis, Limfomi; metastaze
Bronhopulmonalno — enostransko — obojestransko	Metastaze pljučnega raka Sarkoidoza; TBC; histoplazmoza
Mediastinalno (asimetrično)	Hodgkinova bolezen; NHL
V trebuhu in retroperitonealno (tipljive, z odtrganjem trebušnih organov)	Limfomi; metastaze; TBC v mezenteriju lahko povzroči tvorbo tumorskih mas, gnojenje, kalcifikacije
Regionalne bezgavke pri sistemskih okužbah	Infekcijska mononukleoza; virusni hepatitis, citomegalovirus; rdečke, gripa, aids, vakcinija
V vseh bezgavčnih ložah	Sarkoidoza; hipertireodizem; avtoimunska hemolitična anemija; limfomi

Pomembno je vedeti, da moramo čvrsto in nebolečo bezgavko, večjo od 1 cm, ki ni pojasnjena z nemaligim vzrokom in ostaja povečana 4 do 6 tednov, mikroskopsko oceniti, vsaj citološko, po potrebi tudi histološko. Potrebna je ustrežna kirurška biopsija bezgavke v celoti z okolnim maščevjem po možnosti za specialni patološki laboratorij. Klinično verjetnejša je diagnoza limfoma pri prizadetosti tkiva Waldajerjaevega obroča, predvsem nebnic, lahko tudi bezgavk na vratu; pri povečani epitrohlearni bezgavki in prizadetih mezenterijskih bezgavkah.

Če so prisotni simptomi B (hujšanje, temperatura, nočno znojenje), je verjetnejša Hodgkinova bolezen kot NHL. Mediastinalne bezgavke so prizadete manj pogosto kot pri Hodgkinovi bolezni, približno pri 20%. Povzročajo trajen kašelj, pritisk v prsnem košu ali pa so brez simptomov. Obsežno povečanje bezgavk v mediastinumu, kot na primer pri T-celičnem ali difuznem B-velikoceličnem limfomu, povzroča znak utesnjene mediastinuma zaradi pritiska na zgornjo votlo veno. Diferencialno-diagnostično obstaja možnost histoplazmoze, tuberkuloze, infekcijske mononukleoze, sarkoidoze, Hodgkinove bolezni in drugih malignomov. Prizadetost retroperitonealnih, mezenterijskih in pelvičnih bezgavk je pogostna pri različnih NHL. Če ni masivna, ne povzroča težav, medtem ko pri visokomalignih limfomih s hitro rastjo povzroča simptome zapore ledvic ali črevesja. Velika vranica ali limfom v prebavilih povzročata nespecifične težave (kronično bolečino, občutek napetosti v trebuhu). Zaradi hitre invazivne rasti limfoma sta možni akutna perforacija in krvavitve iz prebavil. Zaradi razsežne rasti retroperitonealnega limfoma so možni: pritisk na žile s posledično trombozo, kompresija hrbtenjače z akutno nevrološko simptomatiko, limfomski meningitis. Primarni NHL v CZS-ju je redka bolezen, čeprav v dobi aidsa in vse bolj pogostne imunosupresivne terapije pričakujemo vedno več bolnikov s primarnim možganskim limfomom.

V klinični sliki vodita dve obliki NHL:

- **nodalni** (izvor v bezgavki) s prizadetostjo bezgavk nad in pod trebušno prepono, vranice (pogosto v stadiju IV s prizadetostjo kostnega mozga in jeter);
- **ekstranodalni** (zunajbezgavčni), ki primarno prizadene limfatično tkivo različnih organov (črevo, želodec, ščitnico, dojko, testis, pljuča, kožo, kost) kot solitarni malignom.

Nezdravljen se širi najprej v neposredno okolico prizadetega organa in končno generalizira, odvisno od histološke vrste.

V napreduvali stopnji razširjenosti limfoma so bolniki zaradi pomanjkljive imunske odzivnosti izpostavljeni številnim okužbam. Splošni znaki (povišana telesna temperatura, znojenje in hujšanje) so redkeje prisotni pri NHL in prognostično manj pomembni kot pri Hodgkinovi bolezni. Stopnjo razširjenosti limfoma ugotavljamo enako kot pri Hodgkinovi bolezni na stopnji od I do IV po razvrstitvi Ann-Arbor.

Limfome v prebavilih v zadnjem času zaradi poenotenja in glede na kirurški del zdravljenja razvrščamo po razvrstitvi TNM (kot preostale malignome v prebavilih).

Klinični potek limfomov je v skladu s histološko razvrstitvijo. **NHL z nizko stopnjo malignosti** je pri večini bolnikov ob prvi diagnozi v napredovali obliki (prizadet kostni mozeg in spremembe v krvni sliki). Večina bolnikov je starejših od 60 let, le nekaj pod 40 let.

Potek limfoma je počasen (prognostično ugoden 10 let in več), lahko neboleč, lahko neugoden zaradi preobrazbe v visoko malignen limfom. V končnem obdobju bolezni se pojavijo znaki odpovedovanja kostnega mozga in izrazito motena imunska odzivnost.

NHL z visoko stopnjo malignosti imajo hiter potek. Zaradi razsežne rasti lahko pritiskajo na okolne organe (akutna obstrukcija ledvic, obstrukcijski ikterus, pritisk na žilje, ileus, krvavitev, kompresije hrbtenjače).

Bolezen poteka hitro, zato je potrebna hitra diagnostika in ustrezno zdravljenje glede na histološko razvrstitev.

Limfomi s srednjo malignostno stopnjo imajo večinoma neugoden klinični potek, predvsem zaradi slabše odzivnosti na zdravljenje (priloga 3).

Priloga 3. *Klinične značilnosti ne-Hodgkinovih limfomov*

Nizkomaligni	Visokomaligni
Srednja starost 55 do 60 let	Srednja starost 55 let
Redko manj kot 40 let	Večkrat pri mlajših
Bezgavke prožne, pomične	Bezgavke čvrste, prirasle
Potek bolezni — kroničen — lahko dolgo neboleč — 10 let in več	Potek bolezni — invadira sosednja tkiva — često zajame CŽS, pljuča, kost, testise, prebavila, mehka tkiva
Lahko se preobrazijo v visoki NHL Začetna stopnja bolezni, le v 10 % možna ozdravitev	Čeprav po videzu zajema eno bezgavčno regijo, je večinoma generaliziran
Razširjena stopnja bolezni pri 90 % neozdravljiva, vendar s pravilnim vodenjem kvaliteta življenja dobra	V 60 do 80 % dosežemo z zdravljenjem popolno remisijo in s tem možno ozdravitev

Diagnostika

Diagnozo limfoma potrdimo z aspiracijsko biopsijo in citološkim pregledom bezgavk ali tumorske tvorbe kjerkoli na telesu, ki je dostopna za aspiracijsko biopsijo (večkrat tudi ultrazvočno vodeno). Kadar je le mogoče, opravimo tudi kirurško biopsijo bezgavk ali drugega tkiva za histološko razvrstitev limfoma. Histološko diagnozo limfoma mora potrditi hematopatolog.

- Poleg anamneze opravimo natančen klinični pregled, ki zajema oceno bezgavk v obodnih ložah (na vratu, v pazduhah, dimljah, femoralno, preavrikularno, okcipitalno, epitrohlearno), oceno jeter in vranice, pregled ORL-predela.
- Pri limfomih tipa MALT pa je potrebno izključiti limfom v prebavilih.
- Če sta prisotna plevralna tekočina in ascites, je potrebna biokemična ocena in citološki pregled tekočin.
- Z laboratorijskimi testi ocenimo celotni hemogram, SR, jetrno in ledvično funkcijo, beljakovinsko sliko (vključno s koncentracijo imunoglobulinov), vrednost AF, LDH.
- Rentgensko slikanje pljuč in srca v dveh projekcijah.
- Ultrazvočno preiskavo trebušnih organov, po potrebi CT prsnega koša in trebuha.
- Aspiracijo in biopsijo kostnega mozga.
- Biokemično in citološko oceno likvorja.

Zdravljenje

Način zdravljenja NHL določamo glede na histološko razvrstitev in stopnjo razširjenosti. Pomembna odločitev je, kdaj zdraviti in kdaj ne.

Strategijo zdravljenja usmerimo v umirjanje simptomov (paliacija) ali ozdravitev. Pri odločanju o vrsti zdravljenja je pomembna ocena telesne zmogljivosti bolnika (priloga 4: SZO) in upoštevanje morebitnih sočasnih obolenj srca, ledvic itd.

Priloga 4. Klasifikacija SZO

	Lestvica
Neomejeno sposoben opravljati vse običajne dejavnosti	0
Omejeno sposoben za napornejše telesne dejavnosti, vendar gibljiv in sposoben za manj naporno delo	1
Gibljiv in povsem sposoben skrbeti zase, vendar nesposoben za katerokoli delo: pokoncu in aktiven prek 50 odstotkov budnega dela dneva	2
Delno sposoben skrbeti zase: v postelji ali stolu preživi prek 50 odstotkov budnega dela dneva	3
Povsem onеспособljen: ne more skrbeti sam zase: povsem priklenjen na posteljo ali stol	4

Citostatično zdravljenje je umestno za vse bolnike z visoko malignim NHL. Pri izbiri citostatikov se ravnamo po stopnji razširjenosti in histološki razvrstitvi.

Razširjene **nizkomaligne limfome** zdravimo le ob prvih simptomih predvsem zato, ker doslej znani terapevtični postopki (monoterapija s klorambucilom ali polikemoterapija s COP-endoksan, onkovin in pronizon, ali s COHP-endoksan, onkovin, adriablastin, pronizon), lahko izboljšajo simptomatiko in s tem bolnikovo kvaliteto življenja, vendar ne vplivajo na daljše preživetje.

Zdravljenje **limfomov s srednjo stopnjo malignosti** in **visoko stopnjo malignosti** poteka po intenzivnih citostatičnih shemah. Nelimfoblastne zdravimo s citostatiki po prirejeni shemi MACOP-B (metotreksat, adriablastin, endoksan, onkovin, pronizon, bleomicin).

Limfoblastne zdravimo po shemah BFM (za limfoblastne B in T): endoksan, adriablastin, metotreksat v visokih dozah;

pri limfoblastnih B: izmenično z ifosamidom, aleksanom, vepezidom ter intratekalno zaščito s citostatiki pred razsojem limfoma v CZŠ;

pri limfoblastnih T: davnorubicin, onkovin, pronizon, aleksan, endoksan, 6-merkaptopurin, tiogvanin, L-asparaginaza, obsevanje glave in visoke doze metotreksata ter intratekalna zaščita s citostatiki.

Pri strategiji zdravljenja upoštevamo prognostične kazalce:

- starost (več kot 60 let),
- razširjenost (III. in IV. stopnje),
- prisotnost dveh ali več ekстранodalnih lokalizacij,
- telesno zmogljivost po SZO,
- visoke vrednosti LDH (2- do 3-kratna normalna vrednost je tumorski kazalec).

Prognoza je ugodnejša pri mlajših bolnikih, ki nimajo prizadetega kostnega mozga in imajo nizko vrednost LDH.

Glede na intenzivnost in agresivnost citostatičnega zdravljenja visokomalignih limfomov je potrebno izvajati sočasno dobro podporno zdravljenje, da bi preprečili okužbe, sindrom tumorskega razpada (posledica hitrega razpada malignih celic s presnovnimi motnjami, hiperurikemijo, hiperkaliemijo in hipokalcemijo).

V fazi hujše supresije kostnega mozga s posledično aplazijo (v obdobju febrilne nevtropenije) so primerni granulocitno-makrofagni (GM-CSF in G-CSF) spodbujevalci.

Zdravljenje z obsevanjem

Čeprav so NHL skupina najbolj radiosenzibilnih tumorjev, je z obsevanjem možno pričakovati ozdravitev zgolj pri nizkomalignih oblikah NHL v začetnem stadiju. Zato mora biti stadij natančno opredeljen. Na razširjeni stopnji nizkomalignega NHL obsevamo zgolj motečo lokalizirano razrast ali da bi zmanjšali tumorsko maso ob sistemski kemoterapiji. Pri visokomalignih NHL je obsevanje samo adjuvantna terapija k uspešni kemoterapiji. Obsevano polje zajema na začetnih stopnjah NHL le prizadeti predel, pri napredovalni

bolezni pa zgolj mesto večje tumorske mase. Pri visokomalignih oblikah te bolezni, kjer je zdravljenje kombinirano, izvajamo obsevanje po kemoterapiji, obsevalno polje pa zajema samo oboleli predel. Poseben problem so kožni limfomi, kadar je potrebno obsevati kožo vsega telesa z elektroni, kar velja za bolnike, pri katerih je bolezen omejena samo na kožo. Obsevanje celotnega telesa je vključeno v terapijski režim nekaterih malignih limfomov in levkemij v sklopu zdravljenja s transplantacijo kostnega mozga.

Kirurško zdravljenje

Kirurško zdravljenje NHL pride v poštev le pri primarni obliki te bolezni v prebavilih, če je v operabilnem stadiju. Predhodno moramo opraviti preiskave, ki izključujejo sistemski limfom. Vsekakor kirurški poseg ni smiseln v primerih mejne operabilnosti ali posledične mutilacije, ker je možna ozdravitelj s citostatiki in/ali obsevanjem pri večini bolnikov.

Zapleti zaradi zdravljenja

Zapleti med zdravljenjem, ki se pojavljajo v sklopu intenzivne citostatične terapije ali kombinacije z obsevanjem, smo že opisali pri obravnavi Hodgkinove bolezni (poglavje 3. onkološki dnevi: Zdravljenje s kemoterapijo).

Sklep

Maligni limfomi so redko obolenje (približno 150 novih bolnikov letno v Sloveniji) in izjemno heterogena skupina bolezni s specifičnimi problemi v diagnostiki in zdravljenju. Uspešno obravnavo bolnikov lahko pričakujemo le v specializirani ustanovi, kjer tesno sodelujejo diagnostiki in terapevti s poglobljenim znanjem s tega področja.

Pravočasno odkrivanje teh obolenj je vsekakor močno odvisno od zdravnika, ki se prvi sreča z bolnikom, ali bo pravočasno posumil na možnost limfoma.

Literatura je na voljo pri avtorjih.