



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

MALIGNI LIMFOMI

KNJIŽICA ZA BOLNIKE IN SVOJCE

Izr. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.



MALIGNI LIMFOMI

Knjižica za bolnike in svojce

Izr. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.

Ljubljana 2013

Izdal: Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Recenzenti: dr. Lorna Zdravec Zaletel, dr. med.

Oblikovanje in grafična priprava: Barbara Bogataj Kokalj, Studio Aleja d.o.o.

Ilustracije: Katja Mulej

Tisk: Birografika Bori d.o.o.

Naklada: 3.500 izvodov

Izdajo omogočilo podjetje: Roche farmacevtska družba d.o.o.

VSEBINA

UVOD	5
SPLOŠNI PODATKI	7
BOLEZENSKI ZNAKI	9
DIAGNOSTIČNI POSTOPKI	11
OPREDELITEV STADIJA BOLEZNI IN BOLNIKOVEGA STANJA ZMOGLJIVOSTI	15
ZDRAVLJENJE BOLEZNI	16
NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA	20
PONOVITEV BOLEZNI IN POGOSTNOST KONTROLNIH PREGLEDOV	22

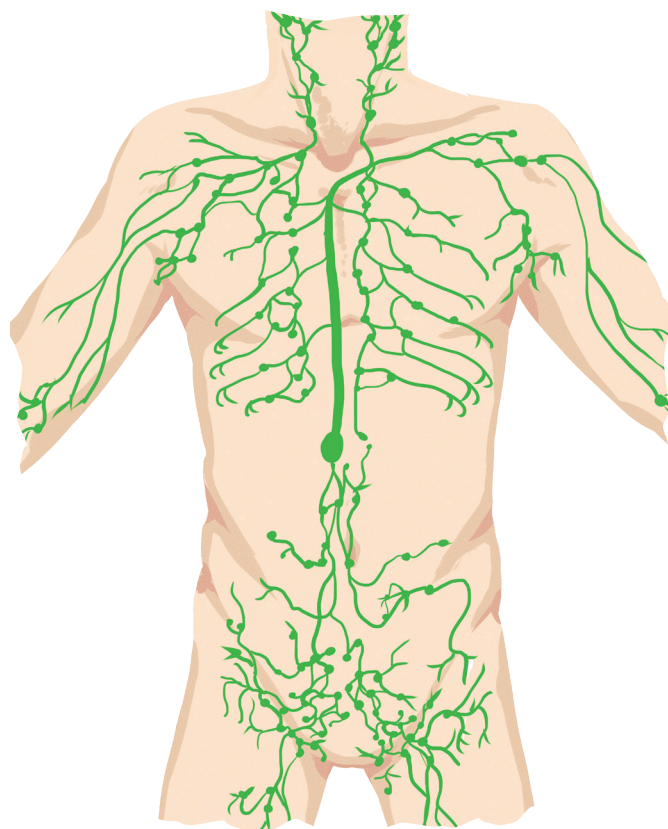
UVOD

Izraz maligni limfom je za novotvorbe limfatičnega tkiva prvič uporabil Theodor Billroth leta 1871, ko je poročal o uspešnem zdravljenju bolnika z limfomom s pomočjo arzenika. Že 39 let pred tem (leta 1832) pa je Thomas Hodgkin opisal primere sedmih bolnikov z močno povečanimi bezgavkami in vranico. Menil je, da gre za bolezen, ki se je pričela v bezgavkah ob velikih žilah na vratu, v prsnem košu ali trebuhu in ne za vnetje. Po njem so nekatere od novotvorb limfatičnega tkiva poimenovali Hodgkinova bolezen.

Maligni limfomi so novotvorbe limfatičnega tkiva. Limfatično tkivo vključuje primarne ali centralne limfatične organe in sekundarna oziroma periferna limfatična tkiva. Primarna limfatična organa sta kostni mozeg in priželjč. Pri odraslem človeku je aktivni kostni mozeg v lobanji, rebrih, vretencih, medeničnih kosteh, začetnih delih nadlahtnic in stegenic. Priželjč leži v sprednjem medpljučju. V primarnih limfatičnih organih se nahajajo predstopnje limfatičnih celic, ki tu zorijo do stopnje, ko so sposobne izvrševati svojo funkcijo v odgovor na antigen. Antigen je delec (npr. virus, bakterija ...), ki sproži tvorbo protiteles, saj ga imunski sistem zazna kot tujek. Iz primarnih limfatičnih organov zrele limfatične celice prehajajo v sekundarna limfatična tkiva, kjer prepoznavajo različne antigene. K sekundarnim limfatičnim tkivom prištevamo bezgavke, vranico in limfatično tkivo, ki se nahaja v sluznicah žrela, prebavil ter dihal. Bezgavke so razporejene po celem telesu, tako, da se vanje steka limfa, ki prinaša antigene iz vseh organov. Bezgavke so sestavljene iz ovojnice, skorje, sredice in sinusov. Vranica se nahaja v levem zgornjem delu trebuha in je sestavljena iz rdeče pulpe, ki deluje kot filter za antigene, krvne celice ter bele pulpe, ki ima podobno zgradbo kot bezgavke.

Osnovna naloga limfatičnega sistema je, da uničuje in odstranjuje tujke, kot so bakterije, glive in virusi. Je pomemben del našega imunskega sistema in nam pomaga v boju proti infekcijam.

Slika 1. Razporeditev bezgavk v telesu.



SPLOŠNI PODATKI

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

- **Hodgkinove limfome in**
- **NeHodgkinove limfome.**

Maligni limfomi predstavljajo od 2,5 do 5 % vseh malignomov. Neko-liko pogostejše se pojavljajo pri moških. Pogostnost zbolevanja za NeHodgkinovimi limfomi iz leta v leto narašča, pogostnost zbolevanja za Hodgkinovimi limfomi pa ostaja že dlje časa v grobem enaka. Za Hodgkinovimi limfomi najpogostejše zbole vajo mladi odrasli med 15. in 34. letom ter starejši odrasli po 50. letu starosti. Pogostnost zbolevanja pri NeHodgkinovih limfomih pa narašča eksponentialno s starostjo med 20. in 79. letom. Letno obravnavamo v Sloveniji približno 500 bolnikov z novo odkritimi limfoidnimi neoplazmami. Po podatkih Registra raka za Republiko Slovenijo je v letu 2009 zbolelo 520 bolnikov za NeHodgkinovimi limfomi B in limfomi T (vključno z akutnimi limfoblastnimi levkemijami), za Hodgkinovimi limfomi pa je zbolelo 62 bolnikov.

Vzroki za nastanek limfomov ostajajo pri večini oblik neznani, vendar pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi okužbami (z Epstein-Barrovim virusom, s humanim T-limfocitotropnim virusom 1, s humanim herpes virusom 8, s hepatitis C-virusom itd.) ali z bakterijsko okužbo (s *Helicobacter pylori*, s *Campylobacter jejuni*, z *Borrelia burgdorferi*). Pogostejše se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo (prirojeno ali pridobljeno, kot je npr. pri okužbi s humanim virusom imunske pomanjkljivosti oziroma pri imunosupresivni terapiji po presaditvah organov). Nekatere študije omenjajo pogostejše pojavljanje malignih

limfomov pri delavcih v kmetijstvu, morda zaradi večje izpostavljenosti pesticidom. Tudi razlaga o pogostejšem pojavljanju limfomov v nekaterih družinah, ki so sicer redke, še ni povsem dokončna. Lahko bi šlo za dedno nagnjenost k zbolevanju ali pa je vzrok v izpostavljenosti družinskih članov enakemu dejavniku iz okolja.

Poleg najosnovnejše delitve limfomov na Hodgkinove limfome in NeHodgkinove limfome trenutno veljavna klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije NeHodgkinove limfome naprej razdeli na B-celične (34 podtipov) in T/NK-celične (21 podtipov), obe skupini pa še naprej na nezrele in zrele (periferne) podtipe. Hodgkinovi limfomi obsegajo štiri podtipe klasičnega Hodgkinovega limfoma in tip nodularne limfocitne predominance. Kljub vsemu napredku v diagnostiki pa še vedno ostaja skupina neklasificiranih (neopredeljenih) limfomov.

NeHodgkinove limfome zaradi zelo različnega poteka bolezni klinično razdelimo v dve skupini - t. i. indolentne limfome in agresivne limfome. Pristop k zdravljenju je pri teh skupinah limfomov popolnoma različen.

BOLEZENSKI ZNAKI

V večini primerov je prvi znak bolezni povečanje obodnih bezgavk (bodisi na vratu ali v nadključničnih kotanjah, v pazduhah ali dimljah). Na otip so bezgavke neboleče, čvrsto-elastične in premakljive. Povečajo se lahko tudi bezgavke v medpljučju, kar se kaže kot oteženo dihanje, suh dražeč kašelj ali z motenim pretokom krvi v zgornji votli veni. V tem primeru se bolezenska slika izrazi z oteklino obraza, vratu, zgornjih okončin in zgornjega dela prsnega koša ter razširjenimi podkožnimi žilami na teh področjih. V primeru, da so prizadete bezgavke v trebuhu, lahko te povzročajo bolečine, v hujših primerih pa celo motnje v odtoku seča iz ledvic in v prehodu blata v črevesju ali pa otekanje spodnjih okončin. Relativno pogosto je bolezensko spremenjena vranica, redkeje pa jetra - bolnik bo ob tem navajal bolečine pod levim rebrnim lokom v primeru povečane vranice ali pod desnim rebrnim lokom v primeru povečanih jeter, kjer si bo morda že sam tudi otipal povečani organ, ali pa bo to ugotovil zdravnik. Prizadetost kostnega mozga povzroči lahko le povečanje števila belih krvničk - limfomskih celic, ki krožijo po krvi, ali pa limfomske celice izpodrinejo zdrave celice v kostnem mozgu, kar se kaže kot zmanjšanje števila nekaterih belih krvničk - normalnih oz. nelimfomskih v periferni krvi, zmanjšanje števila rdečih krvničk ali zmanjšanje števila krvnih ploščic v periferni krvi. Posledica zmanjšanja števila nekaterih belih krvničk (nevtrofilnih granulocitov) je izrazita nagnjenost k okužbam, posledica zmanjšanja rdečih krvničk je slabokrvnost, posledica zmanjšanja števila krvnih ploščic pa je nagnjenost h krvavitvam. Redkeje so bolezensko spremenjena pljuča, kar se kaže v težkem dihanju, kašlju ipd., ter drugi nelimfatični organi ali tkiva, kot so ledvice, možgani, kosti, poprsnica, potrebušna mrena, osrčnik, moda, jajčniki, ščitnica, koža ... Zlasti NeHodgkinovi limfomi pa lahko prizadenejo tudi mandlje, žrelo, obnosni votlini, želodec, redkeje pa tanko ali debelo črevo.

Bolnik z limfomom ima lahko t. i. splošne simptome bolezni (B-simptome) - to so hujšanje, nočno potenje in nepojasnjena vročina. Ti simptomi bolezni

se pojavijo zaradi limfoma in niso posledica okužbe, saj okužbe pri teh bolnikih ne dokažemo. Nekateri bolniki pa omenjajo še srbenje kože in splošno utrujenost.



DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Sum na maligni limfom lahko pri bolniku postavimo z aspiracijsko biopsijo, s tanko iglo povečanih bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečanega mandlja, tumorja v trebuhu, spremembe v vranici ...). Za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma (po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije) pa je nujna histopatološka preiskava v celoti odstranjene bezgavke oz. reprezentativnega vzorca obolelega organa, ki jo mora opraviti izkušeni hematopatolog. Presejalnih preiskav na področju malignih limfomov, z izjemo že omenjene diagnostične aspiracijske biopsije s tanko iglo, ni.

Po tem, ko pri bolniku potrdimo in opredelimo limfom oz. že hkrati s tem, moramo ugotoviti tudi to, kako razširjena je bolezen. Razširjenost bolezni opišemo s pomočjo stadija bolezni.

Poleg natančne **anamneze** (podatki o prejšnjih boleznih in sedanjih težavah) in **kliničnega pregleda** (celotnega bolnika, vendar s poudarkom na tipnih obodnih bezgavkah, stanju prsnih organov in na velikosti vranice ter jeter oz. morebitnih drugih tipnih tumorjih v trebuhu) so potrebne naslednje preiskave:

● krvne preiskave

- hemogram z diferencialno belo krvno sliko in po potrebi tudi imunofenotipizacija limfocitov periferne krvi*;
- hitrost sedimentacije eritrocitov;
- biokemične preiskave (dušični retenti, jetrni encimi, laktatna dehidrogenaza ...);
- nekatere mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV);

● slikovne preiskave

- rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah;
- rentgenogram obnosnih votlin;
- ultrazvočna preiskava trebuha;

- po potrebi ultrazvočna preiskava obodnih bezgavk;
- računalniško-tomografska (CT) preiskava vratu, prsnega koša in trebuha z medenico s kontrastom (preiskava izbora);
- magnetno-rezonančna preiskava*;
- po potrebi skeletna diagnostika*;

● **izotopne preiskave**

- ventrikulografija*;
- scintigrafija skeleta*;
- pozitronska emisijska tomografija*;

● **citopatološke (vključno z imunofenotipizacijo limfoidnih celic) in histopatološke preiskave**

- vzorcev bezgavk, obolelih organov ter vzorca kostnega mozga;

● **molekularno-biološke preiskave***

- detekcija klonalnosti limfocitov B in T (za ločevanje od reaktivnih limfoproliferativnih lezij);
- določanje translokacije t (14;18) pri folikularnem limfomu in določanje translokacije t (11;14) pri limfomu plaščnih celic;
- citogenetske preiskave pri bolnikih s kronično limfatično levkemijo/drobnoceličnim limfocitnim limfomom;

● **pregled pri otologu.**

*Za preiskave, ki so označene z *, se odločimo glede na lokalizacijo in tip bolezni.

Pri nekaterih bolnikih moramo opraviti tudi **endoskopske preiskave**, pri katerih s posebnimi instrumenti (endoskopi) opazujemo notranjost telesa in med posegom celo odvezujemo koščke tkiva za histološko preiskavo (npr. gastroskopija pri limfomih želodca ...).

S krvnimi preiskavami ocenimo, kakšno je metabolno stanje bolnika pred pričetkom zdravljenja in še posebej določimo, kakšno je delovanje ledvic in jeter. Iz kompletne krvne slike in diferencialne bele krvne slike pa lahko posumimo na lokalizacijo limfoma v kostnem mozgu.

Rentgenogram prsnih organov naredimo v dveh projekcijah – bolnika slikamo z zadnje strani in od strani ter na osnovi slik ocenimo velikost bezgavk v medpljučju oz. zaznamo spremembe v pljučnem parenhimu. Rentgenogram obnosnih votlin lahko pokaže možno lokalizacijo limfoma v obnosnih votlinah.

Z ultrazvočno preiskavo trebuha dobimo vpogled v notranjost trebuha in lahko zaznamo povečane bezgavke v trebuhu, oz. posumimo na prizadetost vranice ali jeter. Preiskava je enostavna (zdravnik vleče ultrazvočno sondo preko trebuha), neboleča in bolnika ne obremenjuje z žarčenjem. Ultrazvočna preiskava obodnih bezgavk daje natančnejšo informacijo o številu, velikosti in lokalizaciji limfomske spremenjenih obodnih bezgavk kot običajen klinični pregled (velja zlasti za bolnike s prekomerno telesno težo).

Z računalniško tomografsko preiskavo prsnega koša in trebuha dobimo zelo podrobno informacijo o prizadetih bezgavkah v medpljučju ter spremembah v pljučnem parenhimu, o prizadetih bezgavkah v trebuhu in spremembah v vranici, jetrih ali drugih trebušnih organih. Metoda je natančnejša od rentgenograma prsnih organov v dveh projekcijah in ultrazvočne preiskave trebuha, saj podaja sliko prečnega prereza telesa v različnih višinah, je neboleča, vendar pa pomeni večjo izpostavitvev ionizirajočim žarkom.

Citopatološka preiskava pomeni mikroskopski pregled celic, dobljenih z aspiracijsko biopsijo, s tanko iglo bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečanega mandlja, tumorja v trebuhu, spremembe v vranici ...), telesnih tekočin (izliv, likvor, kri, urin) ter kostnega mozga. Ker sam mikroskopski pregled citoloških vzorcev ni dovolj natančen, pri bolnikih s sumom na limfom vedno naredimo tudi imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom.

Za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma pa je nujna histopatološka preiskava v celoti odstranjene bezgavke oz. reprezentativnega vzorca obolelega organa. Bezgavko odstrani kirurg v splošni anesteziji. Odstrani bezgavko, ki je bila s citopatološko preiskavo potrjena kot limfomske spremenjena bezgavka. Reprezentativne vzorce obolelega organa pa lahko pridobimo tudi z ultrazvočno vodeno debeloigelnno biopsijo (npr. jeter) oz. z biopsijo pri endoskopskem pregledu (npr. iz

želodca pri gastroskopiji). Pri histopatološki preiskavi ima preiskovalec za mikroskopski pregled na voljo večji vzorec tkiva in s tem večje število celic, oceni pa tudi tkivno arhitekturo (značilni vzorci urejanja limfoidnih celic v tkivnem vzorcu), kar omogoča natančnejšo opredelitev limfoma. Rutinski postopek pri zamejitvi bolezni je tudi biopsija kostnega mozga, ki jo opravimo v lokalni anesteziji na zadnji strani medenice. Postopek je kljub lokalni anesteziji običajno nekoliko boleč.

Pregled pri otologu je potreben zaradi možne lokalizacije limfoma v žrelu, na mandljih, jeziku ali v obnosnih votlinah. Pregled je neboleč, vendar lahko nekoliko neprijeten.



OPREDELITEV STADIJA BOLEZNI IN BOLNIKOVEGA STANJA ZMOGLJIVOSTI

Ločimo štiri stadije bolezni, ki jih označujemo z rimskimi številkami. Stadij I pomeni najmanj razširjeno bolezen - prizadeto je le eno področje bezgavk ali delno prizadet en nelimfatičen organ. Stadij II pomeni, da sta prizadeti dve ali več skupin bezgavk na isti strani prepone ali pa je delno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo in ena ali več skupin bezgavk na isti strani prepone. Stadij III pomeni, da so obolele bezgavke nad prepono in pod njo, sočasno je lahko delno prizadet en nelimfatični organ ali tkivo ali vranica ali oboje. Stadij IV pa pomeni razširjeno bolezen, ki je v celoti (in ne le delno) prizadela enega ali več nelimfatičnih organov samostojno ali skupaj z bezgavkami. Oznako A uporabljamo, če bolnik nima t. i. splošnih simptomov bolezni oz. oznako B, če te ima, oznako X pa uporabimo za obsežno bolezen (npr. paket bezgavk večji od 10 cm v premeru ali močno povečane bezgavke v medpljučju, katerih premer znaša več kot tretjino premera prsnega koša).

Pred odločitvijo o zdravljenju opredelimo tudi bolnikovo stanje zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije. Stanje zmogljivosti 0 pomeni, da bolnik opravlja vse običajne aktivnosti brez omejitev, stanje zmogljivosti 4 pa, da je bolnik popolnoma nesposoben skrbeti sam zase, v celoti je vezan na stol ali posteljo.

Pri različnih podtipih limfomov so znani določeni dejavniki (napovedni/prognostični), ki vplivajo na izhod bolezni (npr. starost bolnika, stadij bolezni, bolnikovo stanje zmogljivosti, število zunajbezgavčnih lokalizacij, serumska koncentracija laktatne dehidrogenaze, število prizadetih bezgavčnih področij, koncentracija hemoglobina, velika tumorska masa, hitrost sedimentacije eritrocitov itd.) - večinoma so združeni v t. i. prognostičnih indeksih, ki jih moramo upoštevati pred odločitvijo o načinu zdravljenja.

ZDRAVLJENJE BOLEZNI

Naloge zdravnika, ki obravnava bolnike z malignimi limfomi, vključujejo prepoznavanje bolezni, zdravljenje in kasneje spremljanje bolnika, preprečevanje ter zdravljenje zapletov in lajšanje bolečin. Ker so rezultati zdravljenja boljši, kadar bolnik pri vseh postopkih aktivno sodeluje, je nujno, da se že na začetku med bolnikom in zdravnikom vzpostavi primeren odnos, ki naj temelji na zaupanju. Bolnik mora biti v celoti seznanjen s svojo boleznijo, njeno razširjenostjo in prognozo bolezni ter ima pravico do soodločanja o načinu zdravljenja. Nikakor mu ne smemo odvzeti pravice, da zdravljenje tudi odkloni.

Večino bolnikov z malignimi limfomi prej ali slej v poteku bolezni zdravimo z obema osnovnima metodama zdravljenja, sistemsko terapijo (citostatsko terapijo in/ali biološko/tarčno terapijo) ter obsevanjem z ionizirajočimi žarki. Pri vsakem bolniku se o zdravljenju odločamo individualno. Na izbor zdravljenja vpliva histološki tip limfoma, razširjenost bolezni (stadij) in bolnikovo stanje zmogljivosti, upoštevamo tudi morebitne prognozične dejavnike.

Citostatiki so zdravila, ki jih bolnik prejema v obliki infuzij ali v obliki tablet. Delujejo na različnih nivojih znotraj celice, in sicer tako, da preprečijo osnovne celične procese ter s tem zavrejo delitev celice. Učinkujejo prvenstveno na celice, ki se hitro delijo (kar je značilno za rakaste celice), kljub temu pa vsaj do neke mere poškodujejo tudi zdrave hitro deleče se celice. Rezultat tega so neželeni stranski učinki citostatske terapije. Citostatiki med zdravimi celicami najpogosteje prizadenejo celice kostnega mozga (poslabšanje krvne slike), sluznic (vnetja ustne sluznice) in lasnih mešičkov (izpadanje las). Relativno pogosti neželeni učinki zdravljenja s citostatiki so tudi slabost, bruhanje in utrujenost.

Zdravljenje s citostatiki se je v zadnjih letih precej izboljšalo. Z ustreznim podpornim zdravljenjem se je namreč zmanjšala pogostnost stranskih učinkov, predvsem pa tudi njihova jakost. Pri sodobnem citostatskem zdravljenju bolnik običajno prejema kombinacije citostatikov (in le redko en sam

citostatik) po določenih shemah v točno določenem časovnem zaporedju (krogi citostatske terapije). Kot najbolj učinkoviti pri zdravljenju limfomov so se izkazali antraciklinski antibiotiki (doksorubicin in epidoksorubicin, manj daunorubicin), alikilirajoči citostatiki (ciklofosamid, ifosfamid, klorambucil, dakarbazin, karmustin, bendamustin), vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin, manj vindezin), pa tudi druge protitumorske učinkovine, kot so prokarbazin, inhibitor topoizomerase II etopozid, neantraciklinski protitumorski antibiotik bleomicin, antimetabolit fludarabin in kortikosteroidi (metilprednizolon). Pri najbolj agresivnih oblikah limfomov v citostatske sheme vključujemo tudi druge antimetabolite (metotreksat v visokih odmerkih, citozin arabinozid, merkaptopurin in tiogvanin).

V zadnjih dveh desetletjih se predvsem pri obravnavanju bolnikov z indolentnimi in agresivnimi B-celičnimi limfomi vse bolj uveljavlja posebna oblika biološke terapije. Kot zdravilo v teh primerih uporabljamo monoklonska protitelesa, ki so sposobna vezave na značilne strukture na celičnih membranah B- (nekatera pa tudi T-) celičnih limfomov (rituksimab in ofatumumab – protitelesi proti CD20 determinanti, alemtuzumab – protitelo proti CD52 determinanti). Takšna protitelesa apliciramo v obliki infuzij in so učinkovita samostojno, še bolj pa v kombinaciji s citostatiki. V zadnjem času pa se je pri zdravljenju ponovitev Hodgkinovih limfomov in anaplastičnih velikoceličnih limfomov uveljavil brentuksimab vedotin – protitelo proti CD30 determinanti, na katero je vezana učinkovina, ki zavira mitozo. Za zdravljenje multiplega mieloma pa so že dlje časa v uporabi inhibitor proteasoma bortezomib in imunomodulatorja talidomid ter lenalidomid.

Tudi obsevanje z ionizirajočimi žarki bolj okvarja limfomske celice, ki se hitro delijo, kot pa celice zdravih tkiv. Obsevanja si sledijo dan za dnem (5 dni v tednu), v manjših odmerkih do določenega skupnega odmerka, s katerim naj bi uničili limfomske celice (običajno v skupnem trajanju 3 do 4 tedne). Posamezni odmerki in skupni odmerek morajo biti prilagojeni tako, da lahko zdrave celice morebitne nastale poškodbe s pomočjo celičnih popravljalnih mehanizmov odpravijo. Obsevanje poteka po točno določenem načrtu, pri katerem radioterapevt natančno zariše obsevalno polje in izračuna obsevalne odmerke. Kljub natančnemu načrtovanju so prizadeta tudi zdrava tkiva, kar se kaže v neželenih učinkih, kot npr. vnetje sluznic delov telesa, ki so v obsevalnem polju (najpogosteje ustne

votline, požiralnika), slabost in bruhanje v primeru obsevanja zgornjega dela trebuha, driska ob obsevanju spodnjega dela trebuha, suhost ustne sluznice ter spremembe okusa v primeru obsevanja predela glave in vratu ter prehodna izguba las v obsevalnem polju. Če je obsevalno polje veliko, lahko pride tudi do poslabšanja krvne slike, najpogosteje zmanjšanja števila belih krvničk. Med obsevanjem se lahko pojavi tudi utrujenost.

Obsevanje z ionizirajočimi žarki postaja na področju limfomov vse bolj dopolnilno zdravljenje po končanem sistemskem zdravljenju. Kot edina oblika zdravljenja ostaja samo v primeru lokaliziranih indolentnih NeHodgkinovih limfomov.

Bolnike s klasičnim Hodgkinovim limfomom stadija I ali II zdravimo z dvema ali štirimi krogi citostatikov (glede na prognostične dejavnike), čemur sledi še obsevanje vseh prizadetih področij. Bolnike s klasičnim Hodgkinovim limfomom stadija III ali IV (ter stadija II.B v primeru neugodnih napovednih dejavnikov) pa zdravimo s šestimi krogi intenzivnejše kombinacije citostatikov, izjemoma z osmimi krogi manj intenzivne kemoterapije (v kolikor bolniki niso sposobni za intenzivnejše citostatsko zdravljenje). Po končanem citostatskem zdravljenju obsevamo bolnika le na predele vitalnega ostanka limfoma.

Bolnike z agresivnimi NeHodgkinovimi limfomi na začetku vedno zdravimo s kombinacijo citostatikov z ali brez dodatka biološke terapije. Izbor kombinacije in število krogov (oz. trajanje sistemskega zdravljenja) sta odvisna od histološkega tipa agresivnega limfoma, izražanja antigenov – tarč za biološka zdravila, stadija bolezni in prognostičnih dejavnikov. Po končanem sistemskem zdravljenju lahko sledi obsevanje v primeru vitalnega ostanka limfoma. Če agresivni limfom ni razširjen (stadij I), po treh krogih sistemske terapije obsevamo prizadeto regijo, v kolikor bolnik prejme šest krogov terapije, obsevamo le ostanek limfoma. Bolnike z višjimi stadiji bolezni (stadiji I.X do IV) pa zdravimo z več krogi citostatikov (ponavadi 6 do 8), z ali brez dodatka biološke terapije (glede na izražanje antigenov – tarč za biološka zdravila) in obsevamo le predele ostanka bolezni. Bolnike z najbolj agresivnimi limfomi zdravimo na enak način kot otroke z akutno levkemijo – v teh primerih traja citostatsko zdravljenje neprekinjeno celo dve leti.

Bolnike z indolentnimi NeHodgkinovimi limfomi stadija I ali II zdravimo z operativno odstranitvijo prizadetih bezgavk in/ali obsevanjem. Pri bolnikih z razširjenimi indolentnimi limfomi (stadij III ali IV) pa se je na osnovi izkušenj iz preteklosti izkazalo, da agresiven pristop k zdravljenju ne vpliva na bolnikovo preživetje oziroma ga lahko celo poslabša. Zato takšnega bolnika le klinično spremljamo in ga ne zdravimo vse dotlej, dokler je bolezen stabilna. V primeru napredovanja bolezni, ko ta začne bolniku povzročati težave (nenadna nagla rast bezgavk, pojav splošnih simptomov, pojav anemije ali trombocitopenije, velike tumorske mase v trebuhu, ki povzročajo motnje v odtoku seča ali pasaži blata itd.), začnemo s sistemskim zdravljenjem. Začnemo lahko z manj agresivnimi citostatiki in šele v primeru neuspeha preidemo na agresivnejše kombinacije citostatikov z dodatkom biološke terapije (glede na izražanje antigenov – tarč za biološka zdravila) ali brez nje. Tudi pri teh bolnikih prihaja v poštev zdravljenje z obsevanjem – bodisi ostanka bolezni ali večjih tumorskih mas.

Posebna oblika zdravljenja bolnikov z limfomi je visokodozna kemoterapija/obsevanje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Za takšno zdravljenje, ki predstavlja nadaljevanje konvencionalnega zdravljenja, se odločimo relativno redko, in sicer pri mlajših bolnikih brez spremljajočih bolezni, ki imajo prognostično zelo neugodne oblike limfoma ali pa se je pri njih bolezen ponovila. Bolniku po visokodozni terapiji lahko vračamo njegove lastne krvotvorne matične celice (avtologna presaditev) ali tuje (vendar čim bolj skladne) krvotvorne matične celice (alogenična presaditev).

Pomen kirurškega zdravljenja bolnikov z limfomi je tako rekoč zanemarljiv. Kirurški poseg pa pomembno prispeva k postavitvi diagnoze (odstranitev bezgavke za histološko preiskavo). Izjeme so bolniki z indolentnimi limfomi stadija I ali II oziroma nekateri bolniki z edino lokalizacijo limfoma v želodcu, črevesju, ščitnici ipd., pri katerih zdravljenje lahko v določenih primerih začnemo z operativno odstranitvijo obolele bezgavke ali organa, čemur sledi sistemska terapija in/ali obsevanje.

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA

Neželeni učinki zdravljenja so zgodnji ali pozni. Zgodnji neželeni učinki se pojavijo takoj (med zdravljenjem), v nekaj urah ali dneh po zdravljenju, pozni pa v nekaj tednih ali celo nekaj let po zdravljenju. Najpogostejši zgodnji zapleti zdravljenja so naslednji: poslabšanje krvne slike z nizkimi vrednostmi belih krvničk (nevarnost okužb!), rdečih krvničk (slabokrvnost), krvnih ploščic (nevarnost krvavitve!); slabost, bruhanje, driska ali zaprtje; izpadanje las; vnetje sluznic (zlasti ust); okvara perifernih živcev; okvara srca; vnetje pljuč; izguba menstruacije in prehodna neplodnost.

V primeru nizkih vrednosti belih krvničk dobi bolnik navodila za preventivno antibiotično in protiglivično zdravilo v obliki tablet. Če se hkrati pojavi povišana telesna temperatura, ki pomeni okužbo, predpišemo dodaten antibiotik v obliki tablet, v kolikor pa je bolnik ogrožen (nizek krvni pritisk, oteženo dihanje ipd.), je potrebna hospitalizacija in antibiotična ter protiglivična terapija v obliki infuzij. Slabokrvnost zdravimo s transfuzijo ali rastnimi dejavniki, v primeru zelo nizkih vrednosti krvnih ploščic ali v primeru krvavitve pa krvne ploščice nadomeščamo. Slabost in bruhanje dokaj dobro obvladujemo z novjšimi preparati (setroni, zaviralci nevrokinin 1 receptorjev), ki jih lahko kombiniramo tudi z drugimi zdravili proti slabosti. V primeru driske je potrebna dieta, nadomeščanje izgubljene tekočine in soli, v hujših primerih drisko zaustavljamo s posebnimi zdravili. Pri zaprtju poskušamo najprej z ustrezno prehrano, kasneje z odvajali. Lasje ponovno zrastejo nekaj mesecev po zaključenem zdravljenju. Izguba las in dlak je v obsevanem področju zaradi višjega odmerka obsevanja izjemoma lahko tudi trajna. Okvare perifernih živcev so delno popravljive po prenehanju citostatske terapije, koristno je uživanje vitaminov B. Okvaro srca obravnavamo na enak način kot bolezen srca, ki niso posledica specifičnega onkološkega zdravljenja, z zdravili za srčno popuščanje. Pri odmerjanju citostatikov, ki so toksični za srce, upoštevamo zgornji dopusten odmerek, v kolikor je srce v obsevalnem polju, to upoštevamo pri načrtovanju obsevanja. Vnetje pljuč zdravimo običajno s kombinacijo antibiotika in kortikosteroida, da preprečimo nepovratno brazgotinjenje. Izguba

menstruacije je običajno prehodna, v kolikor ima bolnica menopavzalne težave, lahko uvedemo hormonska zdravila. Pri uvedbi teh moramo vedno pretehtati koristne in škodljive učinke ter se šele potem odločiti za uvedbo. V primeru, da obsevalno polje zajema jajčnike, lahko pred pričetkom obsevanja opravimo kirurško premaknitev jajčnikov izven obsevalnega polja. V poštevek prihajajo tudi drugi postopki za ohranitev plodnosti, kot npr. zamrzovanje jajčnih celic ali zamrzovanje zarodkov. Pri moških je lahko neplodnost prehodna – v tem primeru ukrepanje ni potrebno. V nekaterih primerih, ko bolnika zdravimo z določenimi citostatiki, pa obstaja velika verjetnost razvoja trajne neplodnosti – tedaj je pred pričetkom zdravljenja potrebna zamrznitev semena.

Najpogostejše pozne posledice zdravljenja so: pojav drugega malignoma, kot npr. karcinom dojke, ščitnice, pljuč, mielodisplastični sindromi in akutne levkemije – pri 2 do 3 % bolnikov; zmanjšano delovanje ščitnice - pri 30 do 40 % bolnikov po obsevanju vratu, če je bila ščitnica v obsevalnem polju; trajna neplodnost – delež bolnikov s tem zapletom je odvisen od vrste citostatskega zdravljenja; okvara srca; fibroza (brazgotinjenje) pljuč; okvara perifernih živcev; suha ustna sluznica in kariozno zobovje; utrujenost.

Bolnike, ki so po zaključenem zdravljenju v popolni remisiji bolezni (tj. brez simptomov in znakov bolezni), skrbno sledimo zaradi morebitne ponovitve bolezni, pa tudi zaradi pravočasnega odkrivanja drugega malignoma. Le na takšen način lahko bolnika pravočasno in ustrezno zdravimo. V primeru zmanjšane delovanja ščitnice bolnik potrebuje nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Pri trajni izgubi menstruacije se je treba glede na bolnično starost in morebitne stranske učinke odločiti o uvedbi hormonske terapije. Kasne okvare srca obravnavamo kot je že navedeno, brazgotinjenje pljuč pa je nepovratno in ga ni možno zdraviti, temveč lahko le lajšamo težave s trajnim zdravljenjem s kisikom. Pri suhi ustni sluznici in karioznem zobovju je nujna skrbna ustna nega ter nega zob, stalno vlaženje ust, lahko tudi uporaba umetne sline. Zdravila za kronično utrujenost kot posledico specifičnega onkološkega zdravljenja, žal, ne poznamo. Priporočljiva je vitaminsko bogata prehrana, zmerna fizična aktivnost, izogibanje škodljivim razvadam (npr. kajenje, prekomerno uživanje alkoholnih pijač, hrane) in čim boljša socialna ter poklicna rehabilitacija.

PONOVITEV BOLEZNI IN POGOSTNOST KONTROLNIH PREGLEDOV

Verjetnost ponovitve bolezni je pri bolnikih s Hodgkinovimi limfomi in agresivnimi NeHodgkinovimi limfomi največja v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju. Večja je pri bolnikih z bolj razširjeno boleznijo ob pričetku zdravljenja kot pri bolnikih z omejeno boleznijo.

Hodgkinov limfom (ne glede na izhodiščni stadij bolezni) se ponovi pri približno 25 % tistih bolnikov, pri katerih smo dosegli popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10 % bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

Agresivni NeHodgkinov limfom (ne glede na izhodiščni stadij bolezni) se ponovi pri približno 40 % tistih bolnikov, pri katerih smo dosegli popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10 % bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

Tudi ob ponovitvi bolezni so možnosti za ozdravitev precejšne – uspešnost zdravljenja ponovitve pa je seveda odvisna od obsega ponovitve. Zato so potrebni redni kontrolni pregledi, ki jih prvi dve leti po zaključenem zdravljenju opravljamo v štirimesečnih razmikih, tretje in četrto leto v šestmesečnih razmikih in peto leto enkrat letno. Po petem letu bolnike sledijo izbrani zdravniki v skladu s priporočili tima za limfome.

Indolentne NeHodgkinove limfome pri približno 95 % bolnikov odkrijemo, ko je bolezen že razširjena (stadij III ali IV). Pri teh bolnikih ne pričakujemo ozdravitve, potek bolezni je zelo nepredvidljiv. Takšni bolniki prihajajo na kontrolne preglede v dvo- do šestmesečnih razmikih, večinoma doživljenjsko, v ustanovo, ki je specializirana za obravnavo limfomskih bolnikov in le izjemoma k izbranemu zdravniku, kar velja za tiste bolnike, ki so v dolgotrajni remisiji.



O*i*

