

CITOSTATSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HODGKINOVO BOLEZNIJO

Marija Fidler-Jenko

Sistemsko zdravljenje Hodgkinove bolezni, ki je po osnovni definiciji sistemska bolezen, sega v leto 1892, ko so zanjo uporabljali Fowlerjevo solucijo. Razvoj citostatičnega zdravljenja se je dejansko razmahnil v letih od 1942 do 1963 z odkritjem številnih učinkovin, kot so alkilirajoči citostatiki (Nitrogen-mustard, Ciklofosamid), kortikosteroidi, Prokarbazin, Metotreksat. Z monokemoterapijo, ki pomeni uporabo enega citostatika, je bilo možno doseči remisijo Hodgkinove bolezni nekako v 20 % s trajanjem 5 do 6 mesecev.

Desetletne laboratorijske in klinične raziskave so potrdile večjo uspešnost zdravljenja s kombinacijo več učinkovin. Tako je na začetku 70-tih let kombinacija citostatikov MOPP (Nitrogen-mustard, Onkovin, Prokarbasin, Prednisolon) dramatično spremenila usodo bolnikov z napredovalo stopnjo Hodgkinove bolezni. Ta kombinacija doseže popolno remisijo bolezni pri 80 %, polovica zdravljenih bolnikov pa doživi dolgotrajno remisijo 10 let in več. Kratkoročni neugodni učinki MOPP-a so slabost, bruhanje, periferna nevropatija po Onkovinu, možnost paralitičnega ileusa, nevtrofilija, trombocitopenija. Pozni učinki so azoospermija, amenoreja, ter predvidena večja možnost pojava drugega malignoma nekako pri 5 %, kar se pripisuje vplivu alkilirajočih učinkovin. Sočasno so se v obdobju 20 let pojavljale različne kombinacije citostatikov, ki pa ne dosežajo učinkovitosti MOPP-a. Znana alternativna shema ABVD (Adriablastin, Bleomicin, Vinblastin, Dakarbazin), predstavlja rešilno zdravljenje pri zgodnejših ponovitvah bolezni po MOPP-u. Glede na to, da najmanj polovico bolnikov s Hodgkinovo boleznijo zdravimo v kombinaciji z obsevanjem, je shema ABVD neugodna zaradi možne kardiotoksičnosti Adriablastina in pulmotoksičnosti Bleomicina. Izjemno neugodna je toksičnost Dakarbazina s povzročanjem zelo hude slabosti in prolongiranega bruhanja. S tem v zvezi se pojavlja še zelo uporna averzija bolnikov na tovrstno zdravljenje (naše izkušnje).

Prednost kombinacije ABVD pa je, da povzroča le prehodno azoospermijo in amenorejo in ne pogojuje sekundarnih malignomov.

Z alternacijo uporabe citostatikov MOPP/ABVD v napredovalih stopnjah Hodgkinove bolezni so opisani popolni odgovori bolezni pri več kot 90 %.

Glede na navedene toksične stranske pojave, posebno pri kombinaciji citostatikov in obsevanja, so klinične študije potekale v smeri odkrivanja terapevtičnih različic, ki bi bile čim manj toksične, vendar še dovolj uspešne.

V zadnjih letih je vedno bolj v uporabi hibrid MOPP/ABV, ki dejansko onemogoča kumulativno toksičnost posameznih citostatikov, kar je

predvidoma ugodno zaradi zmanjšane količine Antimita, Prokarbazina, Onkovina, Adriablastina in Bleomicina brez Dakarbazina. Predvidoma je ugodnejša za kombinacijo z obsevanjem, da bi se izognili kratkoročnim in dolgoročnim toksičnim vplivom. Dokončna ocena bo seveda jasna po končanih kliničnih študijah.

Indikacija za primarno zdravljenje s citostatiki je Hodgkinova bolezen v napredovanih stopnjah III. in IV., vendar tudi v začetnih stopnjah I. in II. z neugodnimi prognostičnimi kazalci:

- Splošni simptom B (temperatura, znojenje, hujšanje).
- Vraščanje Hodgkinovega limfoma iz bezgavke neposredno v sosednji organ ali tkivo, kar označimo z E.
- Velika tumorska masa, predvsem v mediastinumu, ki presega več kot eno tretjino izmerjenega prsnega koša v višini 5. in 6. torakalnega vretenca.
- 4 do 5 mest patoloških bezgavk na I. in II. stopnji razširjenosti ter starost nad 50 let.

Indikacija za začetek specifičnega zdravljenja s citostatiki so tudi bolniki s Hodgkinovo boleznijo, ki se kaže s sindromom utesnjene mediastinuma zaradi pritiska masivnih bezgavk na zgornjo votlo veno, z nevrološkim izpadom zaradi vraščanja in posledičnega pritiska na medulo spinalis, ali s pojavom hemolitične Coombs pozitivne anemije, avtoimunske trombopenije ali sočasnim pojavom nefrotičnega sindroma. Pri vseh naštetih oblikah je nujna hitra diagnostika, ki vključuje urgentno mediastinoskopijo, eventualno mini torakotomijo, laminektomijo, aspiracijsko biopsijo in biopsijo pod ultrazvočno kontrolo pri vidnih spremembah v abdomnu. Vedno le takrat, ko pri bolniku ni zunanjih znakov maligne bolezni — tipno povečanih bezgavk, ki bi bile dostopne za cito- oziroma histološko diagnostiko.

Glede na imunološko stanje bolnikov s Hodgkinovo boleznijo (okrnjena funkcija limfocitov T) je znana primarno motena celična imunost. Bolniki ne reagirajo na tuberkulinsko testiranje, celo kljub prisotni infekciji z mikrobakterijo tuberkuloze, kar velja predvsem za bolj napredovale stopnje bolezni. Tuberkulinska reaktivnost je lahko ponovno prisotna v obdobju remisije bolezni. Zaradi okrnjene celične imunosti spremlja te bolnike večje tveganje za razvoj tuberkuloze in glivičnih ter virusnih infekcij. Okrnjena humoralna imunost je prisotna običajno v napredovanih stopnjah bolezni, zlasti po zdravljenju s citostatiki in obsevanjem.

V času zdravljenja se srečujemo s standardnim problemom nevtropeničnega bolnika s posledičnimi infekcijami, ki so v napredovali stopnji bolezni in po dolgotrajnem zdravljenju še vedno najpogostnejši vzrok smrti pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo. Neredko zbolevali ti bolniki za Herpesos zostrom, ki je lahko dokaj lokaliziran, pogosto tudi generaliziran. Pomembna je dovolj hitra odločitev za zdravljenje z Aciklovirjem po 5 do 10 mg/kg v osemurni infuziji, 3 do 4 dni, nato oralno po 200 mg na 4 ure še 7 do 14 dni (v primeru oddaljenosti od Onkološkega inštituta naj bi se bolnik zdravil v področni bolnišnici). Pojav hiperurikemije

med zdravljenjem zahteva optimalno hidracijo in Alopurinol, medtem ko splošne B-znake bolezni umirjamo z Indometacinom po 50 do 200 mg dnevno. Če se med specifičnim zdravljenjem ali v obdobju remisije pojavijo kakršnekoli nejasnosti, je po potrebi vsekakor umesten telefonski posvet med lečečimi zdravniki.

Možni pozni zapleti po večletni remisiji so akutna mielomonoblastna levkemija, visoko maligni ne-Hodgkinov limfom, solidni tumorji pljuč, želodca, glasilk (lastne izkušnje), bakterijska sepsa po kirurški ali terapevtični splenektomiji, pljučna fibroza ali/in miokardna lezija po kombinaciji citostatikov in obsevanja, sterilnost pri obeh spolih, motena rast pri otrocih in odraščajočih, oportunistične infekcije, psiho-socialni problemi, hipotireoza.

Če so bolniki odporni proti prvemu citostatičnemu zdravljenju, se poslužujemo tako imenovane rešilne terapije s kombinacijami citostatikov CCNU, Etoposid, Predminustin ali CCNU, Melfalan, Vindezin, ali Ifosfamid, MTX, Etoposid. Približno pri 40 % nam z rešilno terapijo uspe doseči ponoven popolni odgovor, to je kompletno remisijo s predvidenim srednjim trajanjem remisije 15 mesecev. Pri mlajših bolnikih prihaja v poštev avtologna transplantacija kostnega mozga, vedno bolj pogosto tudi suportivno zdravljenje z GMCSF (Granulocit — makrofag colony stimulation factor) za zdravljenje z visokodozno citostatično terapijo. Čimprejšnjo transplantacijo kostnega mozga je potrebno predvideti predvsem pri prognozično neugodnih oblikah bolezni, ker je izid transplantacije kostnega mozga vsekakor boljši v času prve popolne remisije.

Sklepno je vsekakor pomembno še enkrat poudariti izjemen pomen citostatikov v zdravljenju Hodgkinove bolezni, predvsem pri napredovalih stopnjah razširjenosti, prognozično neugodnih začetnih stopnjah razširjenosti ter pri zapletih ob prvi diagnozi bolezni.

S sodobnimi terapevtičnimi postopki preživi 70 % vseh bolnikov s Hodgkinovo boleznijo 10 let in več. Glede na to, da je pravilna izbira zdravljenja odvisna od natančne diagnoze oziroma zamejitve bolezni pred zdravljenjem in aktivnega sodelovanja bolnika, dolgujemo bolniku natančno informacijo o poteku preiskav in zdravljenja, kar dokončno pripomore k optimalnemu izidu in popolni rehabilitaciji bolnika.

V času zdravljenja, ki poteka praviloma ambulantno, je posebno zaželeno, da splošni zdravnik spremlja bolnika in reagira na morebitne spremembe v času domače oskrbe.

Literatura

1. Bonadonna G, Santoro A. Current Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphomas, 1983.
2. De Vita V T, Hellmann S, Rosenberg S A. Cancer Principles of Oncology, 1990.
3. Harrison's: Principles of Internal Medicine twelfth edition.
4. Huber H, Gattringer C, Brittinger G. Die Therapie Maligner Lymphome. Wiener Klinische Wochenschrift, 1983.
5. Kaplan H S. Hodgkin's Disease, 1980.
6. Šumi-Kržišnik T. Zdravljenje Hodgkinove bolezni s citostatiki. Radiologia Iugoslavica Supplementum 1, 1973.
7. Seminars of Oncology. Oncologic Emergencies 1989.
8. Wiernik P H, Canellos G P, Kyle R A, Schiffer C A. Neoplastic Diseases of The Blood, 1991.