

# DIAGNOSTIČNI ALGORITMI OBNOVITVE BOLEZNI HODGKINOVA BOLEZEN IN NE-HODGKINOVI LIMFOMI

*Gabrijela Petrič-Grabnar*

Linfomi so redka, vendar raznolika skupina bolezenskih enot, ki se kaže tako v morfoloških in imunofenotipskih razlikah kot tudi v poteku bolezni, odzivu na zdravljenje in prognozi. Prognostični kazalci, ki vplivajo na vrsto in intenzivnost prvega zdravljenja, so tudi pokazatelji večje možnosti obnove bolezni.

## **Hodgkinova bolezen (HB)**

Cilj prvega zdravljenja je ozdravitev. Zdravimo z obsevanjem, kemičnimi sredstvi ali kombinirano. Ozdravi 75 % bolnikov. Večina obnovitev bolezni je v prvih dveh letih (80 %), nato pa so vedno redkejšje. S ponovnim zdravljenjem dosežemo remisijo bolezni pri polovici bolnikov in 20 % teh bo ozdravljenih. Ob naslednjih obnove so možnosti ozdravitve postopoma vse manjše. 15 do 20% bolnikov umre zaradi HB, 5-10% zaradi sekundarnih tumorjev in poznih učinkov zdravljenja. Najbolj pogosti sekundarni tumorji pri ozdravljenih bolnikih s HB so akutne nelimfoblastne levkemije v prvih 10 letih po zdravljenju, medtem ko je večje tveganje pojava solidnih tumorjev prisotno ves čas.

Prognostični kazalci za izid bolezni so: stadij bolezni in znotraj tega velikost tumorske mase, število obolelih regij, prisotnost "B" simptomov, starost bolnika.

## **Ne Hodgkinovi limfomi visoke stopnje malignosti (VM NHL)**

Namen prvega zdravljenja je ozdravitev. Najpomembnejša prognostična kazalca za izbiro vrste in intenzivnosti zdravljenja in napovedi izida bolezni sta histološki tip limfoma in bolnikova starost, dodatno k njima pa še vrednost LDH, bolnikova zmogljivost in število ektranodalnih lokalizacij bolezni. Z današnjimi možnostmi zdravljenja dosežemo s prvim zdravljenjem 80 % popolnih remisij in 50 % ozdravljenih bolnikov. Obnove bolezni je v 90 % v prvih dveh letih. S ponovnim intezivnejšim zdravljenjem dosežemo remisije v 50 %, verjetnost ozdravitve je 10-15 %.

## **Ne Hodgkinovi limfomi nizke stopnje malignosti (NM NHL)**

Pri večini bolnikov je bolezen ob diagnozi v napredovalem stadiju, polovica jih ima bolezen tudi v kostnem mozgu, z vidnimi spremembami v krvni sliki. Potek

bolezni je počasen, možne so spontane delne remisije bolezní. Ker je večina bolnikov stara nad 60 let in do danes ni na voljo kurativnega zdravljenja, se držimo reka "glej in pazi" (watch and wait). Zdraviti pričnemo, ko se pri bolniku pojavijo moteči simptomi bolezní. Redko je možen prehod v VM NHL. Le 10 - 15 % bolnikov je ob diagnozi v omejenem I. ali II. stadiju bolezní. Zdravimo jih z obsevanjem in/ali operacijo in pričakujemo dolg prosti čas brez bolezní ali pa ozdravitev.

## **Spremljanje, kontrola bolnikov po zdravljenju**

Ker prihaja do prvih obnovitev HB in VM NHL povečini v prvih dveh letih po zdravljenju in je s ponovnim zdravljenjem možno doseči visok delež remisij oziroma ozdravitev, če ob obnovitvi limfom še ni močno razširjen, je orientacijaska shema kontrol taka:

- v 1. letu 2., 4., 6., 9. in 12 mesec
- v 2. letu vsake 4 mesece
- od 3. do 5. leta vsakih 6 mesecev
- po 5. letu enkrat letno
- po 10 letu enkrat na 2 leti

Kontrola bolnikov z NM NHL je individualna, prilagojena kliničnemu poteku. Bolnike opozorimo, da naj ne čakajo redne kontrole, če v vmesnem obdobju zapazijo znamenja obnovitve bolezní.

## **Preiskave ob redni kontroli**

Anamneza in kliničen pregled sta osnova za nadaljnji diagnostični postopek.

### *Anamneza*

1. Ponoven pojav povečanih nebolečih perifernih bezgavk je pogost prvi znak obnovitve HB. Oteženo dihanje skozi nos in težave pri požiranju opozorijo na bolezen v Waldeyerjevem obroču. Dražeč suh kašelj, težka sapa ob naporu ali občutek tiščanja za prsnico kažejo na ponovitev limfoma v mediastiniju ali hilusih pljuč.
2. Sistemski simptomi: Povišana telesna temperatura, intenzivno nočno potenje in nerazložljivo hujšanje so značilni simptomi napredovale HB ali VM NHL. Napredovanje limfoma lahko spremlja tudi utrujenost in splošna slabost. Intenzivno srbenje kože je pogost simptom pri aktivni HB, predvsem pri podtipu nodularne skleroze.
3. Bolečina. Kostna bolečina opozori na možnost destrukcije kosti ali difuzne infiltracije kostnega mozga. Nevrogene bolečine sproži pritisk limfoma na hrbtenjačo ali pa limfomski meningitis. Retroperitonealna bolečina z izžarevanjem v hrbet nakazuje limfom v retroperitonealnem predelu.

## Kliničen pregled

Posebno moramo biti pozorni na:

1. povečane periferne bezgavke; Pregled naj zajema ne le vrat, pazduhe in dimlje, pač pa tudi področja pod ključnicama, ob komolcih in pod koleni;
2. pregled nebnic in orofarinksa;
3. pri pregledu trebuha ocenjujemo velikost jeter in vranice in skušamo zatipati morebitne tumorje;
4. na znake zapore zgornje ali spodnje votle vene, z bolj ali manj izraženim sindromom, zaradi česar opažamo otekline obraza, zgornjih in spodnjih okončin.

### *Laboratorijske preiskave*

1. Pregled krvne slike in diferencialne krvne slike.
2. Sedimentacija eritrocitov (SR) je nespecifičen, vendar uporaben marker obnovitve HB, posebno pri tistih bolnikih, ki so imeli povišano vrednost SR tudi ob diagnozi.
3. AF in gGT
4. LDH je marker za VM NHL
5. Pri bolnikih z razširjenim NM NHL, ko "pazimo" na pričetek zdravljenja, kontroliramo še funkcijske ledvične teste in vrednost sečne kisline.

*Rentgensko slikanje pljuč v dveh smereh in ultrazvočno preiskavo trebušnih organov in retroperitoneja opravljamo v razmakih na tri mesece v prvem letu opazovanja, v drugem in tretjem letu na pol leta, kasneje enkrat letno.*

## Sum na obnovev limfoma

Sum na obnovev boleznj moramo z dodatnimi preiskavami potrditi ali ovreči. Bolniki z limfomi zaradi okrnjene celične imunosti pogosto prebolevajo razne okužbe s klinično sliko limfadenopatije, kot so tuberkuloza, toksoplazmoza, okužbe s citomegalovirusom itd. Aspiracijska biopsija s tanko iglo povečane bezgavke na periferiji ali pod kontrolo ultrazvoka v trebuhu ali rentgena in CT v prsnem košu je nenevarna in praktično neboleča preiskava. Citološka preiskava opredeli, ali gre za benigno in maligno obolenje oziroma za metastazo ali limfomom. Ob pomoči imunologije in citokemije se je ta diferenciacija še izboljšala. Kadar s citologijo povečane bezgavke ni možno opredeliti in obstaja kliničen sum na obnovev boleznj, je potrebna kirurška biopsija bezgavke.

Pravočasno odkrivanje obnovev limfomov po prvem zdravljenju je močno odvisno od izkušenosti zdravnika, ki se prvi sreča z bolnikom, ali gre za možnost ponovne rasti limfoma.

## **Literatura:**

1. DeVita VT, Hellman S, Jaffe ES. Hodgkin's disease. v Cancer: Principles and Practice of Oncology. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1993.
2. Hodgkin's disease, Seminars in Oncology. Vol. 17, No 6, 1990.
3. Kaplan HS. Hodgkin's disease. 2<sup>nd</sup> ed., Harvard University Press, Cambridge, 1980.
4. Non-Hodgkin's Lymphoma, Seminars in Oncology. Vol 17, No 1, 1990.
5. Wiernik PH, Cannellos G, Schiffer C, eds. Neoplastic disease of the blood. Churchill Livingstone, New York, 1991.
6. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. 12<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, New York, 1991.