

# OBSEVANJE NE-HODGKINOVEGA MALIGNEGA LIMFOMA Z INDIVIDUALNIMI ZAŠČITAMI - OBRNJENI Y

Vojislav Ikič, Miroslava Belec, Vesna Terzič  
*Onkološki institut, TRT, Vrazov trg 4, 1000 Ljubljana*

## 1. UVOD

Angleški zdravnik Thomas Hodgkin je prvi spoznal in opisal maligne bolezni limfatičnega sistema, ki so se razlikovale od tedaj zelo pogoste tuberkuloze in infekcijskih bolezni. Te maligne bolezni limfatičnega sistema razdelimo po klinični sliki in biološki preobrazbi celic v Hodgkinovo bolezen in ne-Hodgkinov limfom (NHL).

## 2. ETIOPATOGENEZA

NHL so po incidenci malignih bolezni redkejša obolenja in zajemajo 2.5% vseh malignih obolenj. Dejavniki, ki sprožijo neoplastično preobrazbo limfocitov in njeno patogenezo, so še vedno nepojasneni. Pri nastanku nekaterih vrst malignih limfomov postaja vse bolj očitna vloga kromosomskih anomalij, onkogenov, onkogenih virusov in imunskih okvar. Za večjo pogostost določenih limfomov sta pomembna tudi okolica in gegografsko območje. V svetu je najvišja incidenca te bolezni v posameznih delih Avstralije, Kanade in pri belcih v ZDA. Pri otrocih pa je incidenca NHL bolj pogosta v Afriki in na Srednjem Vzhodu. V Evropi pri moških prednjači italijanska pokrajina Varese, v Švici kanton Ženeva; pri ženskah je v ospredju, poleg italijanske pokrajine Varese in kantona Ženeva, še Škotska. Pri nas v Sloveniji je bilo v obdobju od leta 1971 do 1990 največ primerov zabeleženih pri moških v jugozahodnem delu države (Ajdovščina, Sežana, Piran, Idrija, Cerknica, Ribnica, Kočevje), ter na območju Trebnjega, Laškega in Radovljice. V Ljubljani je bilo zabeleženih največ primerov

v občinah Centrer in Šiška. Ravno tako je pri ženskah najvišja incidenca na jugozahodu države, pojavlja pa se še na območjih Brežic, Slovenske Bistrice in Trbovelj.

### **3. HISTOLOŠKA RAZVRSTITEV**

To so obolenja celic limforetikularnega sistema, ki lahko vzniknejo na katerikoli stopnji diferenciacije limfocitov iz matične celice limfopoeze v centralnih limfatičnih organih (timus, kostni mozeg) v limfocite T in B (Kielska klasifikacija) - te pa spet razdelimo na visoko- in nizko- maligne limfome. Lahko pa nizko maligni NHL preide v visoko maligni NHL, Hodgkinova bolezen pa se preobrazí v NHL; ali pa se pojavi kombinacija obeh.

Pogosteje pa probrazba celic nastaja v perifernih limfatičnih organih, kot so: bezgavke komolčne jame ali pod kolenom, mezenterialne bezgavke, vranica, limfatično tkivo kože, od prebavil je najpogosteje prizadet želodec, dihala, ORL področje, centralni živčni sistem, ščitnica, dojke, kosti.

Glede na razširjenost bolezni, jo razdelimo v štiri stadije. Za lažjo orientacijo vsakemu stadiju dodamo še znak A - če je brez simptomov, B - če so prisotni simptomi, v primeru obsežnega volumna bolezni še znaka X in E, če je bolezen v enem od parenhimskih organov ali če se iz bezgavke širi v okoliški organ.

### **4. KLINIČNA SLIKA**

Prvi znaki bolezni pri dveh tretjinah bolnikov so povečane bezgavke. Vsako čvrsto in nebolečo bezgavko, večjo od enega centimetra, ki je povečana 4 - 6 tednov, je potrebno mikroskopsko oceniti, narediti biopsijo in po potrebi določiti njeno histološko zgradbo.

Povečane bezgavke in tumorske mase povzročajo pritiske na okoliške organe in ožilje. Tako lahko dajejo občutek napetosti v trebuhu, povzročajo zaporo ledvic in črevesja. Hitra rast lahko privede do akutne perforacije in krvavitve iz prebavil. V ožilju lahko pride do tromboze. Pritiski na hrbtenjačo se izražajo z

akutno nevrološko simptomatiko, lahko pride do limfomskega meningitisa. Primarni NHL v centralnem živčnem sistemu je bolj redek, lahko pa nastopi pri imunosupresivni terapiji bolnikov z AIDS-om.

## **5. DIAGNOSTIKA**

Določitev NHL potrdimo z aspiracijsko biopsijo in citološkim pregledom bezgavk ali tumorske tvorbe. Histološko diagnozo potrdi hematopatolog.

Poleg natančne anamneze in dobrega kliničnega pregleda vseh bezgavk v telesu, pregledamo tudi jetra in vranico. Opravi se laboratorijska preiskava krvi in telesnih tekočin. K lažji diagnostiki pripomorejo CT prsnega koša in UZ trebušnih organov ter rentgensko slikanje pljuč in srca.

Pri napredovanih stadijih bolezni se opravi še biopsija kostnega mozga in pregled likvorja.

## **6. ZDRAVLJENJE**

### **6.1. Kirurško zdravljenje**

Smiselno je takrat, ko je v prebavilih primarna oblika bolezni v operabilnem stanju. Sicer ga uporabljamo kot dopolnilo citostatiki in obsevalni terapiji in v primerih, kjer je velika možnost ozdravitve.

### **6.2. Zdravljenje s citostatiki**

Največji odstotek pacientov z NHL zdravimo s citostatiki. Vrsta in izbira citostatikov se določi glede na stopnjo razširjenosti bolezni ter histološko razvrstitev. To zdravljenje se izvaja po določenih shemah, ki trajajo 4 - 6 mesecev.

### 6.3. Zdravljenje z obsevanjem

NHL so najbolj radiosenzibilni tumorji. Možnost ozdravitve samo z obsevanjem je pričakovana samo pri nizko malignih oblikah. Obsevalno terapijo uporabljamo kot kombinirano ali dodatno obliko zdravljenja s sistemsko terapijo. Obsevamo prizadete predele ali mesta, kjer so večje tumorske mase. Obsevalna polja so velika, saj moramo zajeti prizadete sklope bezgavk. Če je bolezen lokalizirana nad prepono, obsevamo prizadeti predel s takoimenovanim **plaščnim poljem** (mantle field), ki zajema vse bezgavke na vratu, pazduhi, mediastinumu, do prepone.

Bolezen, ki ima žarišče v trebuhu, pa obsevamo s tehniko, imenovano **obrnjeni Y**, ki zajema paraaortne, iliakalne in ingvinofemoralne bezgavke. Bolniku, kateremu so odstranili vranico, pa obsevamo še hilus vranice. Zaradi velikosti obsevalnega polja in različno globoko ležečih bezgavk v njem, je izrednega pomena natančna dozimetrija vseh organov in struktur v njem. Te karakteristike dobimo z meritvami na fantomu. V času obsevalne terapije mora ves obsevalni predel dobiti radikalno tumorsko dozo, ki ne sme preseči tolerance zdravih anatomskih struktur. Tako nastopi pri pripravi pacienta na dobro obsevalno terapijo kar precej problemov, ki jih moramo uspešno rešiti. To dosežemo s kompenzatorji iz Woodove zlitine, ki se izdelujejo za vsakega bolnika posebej. Zaradi velikega volumna je tudi toleranca zdravih tkiv zmanjšana. Obsevanje frakcioniramo z nizkimi dnevnimi dozami, pri katerih pričakujemo dober biološki efekt na tumorske celice. Dnevno obsevamo dve opozitni polji, s 75 cGy na obsevalno polje. Celokupna doza je odvisna od stadija bolezni in ne preseže 3600 cGy. Bolniki se obsevajo na linearnem pospeševalniku z energijo 5 MeV ali 6 MeV.

Posebna pozornost pa je namenjena nekaterim vrstam NHL, kjer je prizadeta koža vsega telesa in jo je zato potrebno obsevati. Prav tako pa je radioterapija vključena v terapevtski režim nekaterih malignih limfomov in levkemij v sklopu zdravljenja s transplantacijo kostnega mozga.

## 7. STRANSKI UČINKI OBSEVALNE TERAPIJE

Bolniki z NHL imajo v času terapije in tudi po njej zmanjšano imunsko odpornost in so bolj dovzetni za okužbe. Zato jim dvakrat tedensko nadzorujemo vrednosti levkocitov, trombocitov in limfocitov. Če so vrednosti pod dovoljeno mejo, moramo obsevanje prekiniti. Zaradi velikega obsevalnega volumna imajo bolniki med in po terapiji tudi precej težav, ki jih delimo na zgodnje in pozne stranke učinke obsevanja. Na sluznicah se pojavljajo mukozitisi, ki so lahko prisotni po več mesecev. Tudi funkcija žlez slinavk je motena. Pri obsevanju prsnega koša in pljuč lahko nastopi pnevmonitis in fibroza pljučnega tkiva, ki se izraža s suhim dražečim kašljem, bolečino za prsnico, povišano telesno temperaturo med 37°C in 38°C in oteženim dihanjem. Posledice so še bolj izrazite, če je radioterapija kombinirana s kemoterapijo. Nad 30 Gy se pojavlja tudi perikarditis, fibroza miokarda in pri dolgo preživelih bolnikih ishemična bolezen srca.

Če zdravimo bolnike v dobi rasti nastanejo posledice tudi na kosteh in mehkih tkivih. Rast je upočasnjena in asimetrična. Lahko privede do nekroze na kostni substanci, zakar je potrebno operativno zdravljenje.

Po obsevanju vratu se zmanjša funkcija ščitnice, pri obsevanju abdomna pri ženskah se zmanjša fertilitnost. Moški pa pred začetkom zdravljenja s kombinirano terapijo, oddajo spermo v spermalno banko.

Lahko pa se pojavijo sekundarni tumorji po določenem času od končane terapije. V prvih desetih letih je to mieloblastična levkemija, mielodisplastični sindrom; po desetih letih pa se pojavljajo solidni tumorji pljuč, dojke, ščitnice, mehkih tkiv, kosti in želodca.

## 8. SKLEP

Pravilno vodena terapija bolnikov z nizko malignimi limfomi omogoča kvalitetno življenje, kljub neozdravljivi bolezni. Pri visoko malignih limfomih pa s pravočasno in dovolj intenzivno kombinirano terapijo, dosežemo popolno remisijo in tudi možnost ozdravitve.