

ZRELI LIMFOMI CELIC B, T IN NK

Barbara Jezeršek-Novaković

Povzetek. Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste – B, T ali naravnih celic ubijalk (NK). Vzroki za nastanek limfomov ostajajo pri večini oblik neznani, vendar pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi ali bakterijskimi okužbami. Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo in pri nekaterih poklicih v kmetijstvu, morda zaradi večje izpostavljenosti pesticidom.

Klasifikacija *Svetovne zdravstvene organizacije* (SZO) malignome limfatičnega tkiva zdeli na limfome celic B, limfome celic T/NK ter Hodgkinove limfome, limfome celic B in limfome celic T/NK pa naprej na nezrele in zrele (periferne) limfome.

Klinična slika je lahko povsem neznačilna in spominja na okužbe. Največkrat so prvi znak zvečane obodne bezgavke. Zvečajo se lahko tudi bezgavke v medpljučju ali trebušne bezgavke. Možna je prizadetost nelimfatičnih organov. Tip limfoma opredelimo s histološko preiskavo bezgavke oziroma vzorca zbolelega organa. Sicer diagnostični postopek vključuje krvne preiskave, slikovno diagnostiko, citološke in histološke preiskave bezgavk, vzorcev kostnega mozga ali drugih tkiv in pregled pri otologu.

Večino bolnikov z zreliimi limfomi prej ali slej v poteku bolezni zdravimo z obema osnovnima metodama zdravljenja – t.j. s sistemsko terapijo (citostatsko terapijo in/ali biološko/tarčno terapijo) in obsevanjem z ionizirajočimi žarki. Pri sodobnem citostatskem zdravljenju bolnik običajno prejema kombinacije citostatikov po določenih shemah v točno določenem časovnem zaporedju (krogi citostatske terapije). Zadnja leta se pri obravnavanju bolnikov z indolentnimi in agresivnimi limfomi vse bolj uveljavlja posebna oblika biološke terapije. To so monoklonska protitelesa, ki so sposobna vezave na značilne strukture na membranah celic limfomov B, nekatera pa tudi celičnih membranah limfomov T. Obsevanje z ionizirajočimi žarki postaja na področju limfomov vse bolj dopolnilno zdravljenje po zaključenem sistemskem zdravljenju. Kot edina oblika zdravljenja ostaja samo v primerih lokaliziranih indolentnih limfomov. Stanje bolnikov z agresivnimi limfomi, ki so po zaključenem zdravljenju v popolni remisiji, skrbno sledimo zaradi morebitne ponovitve bolezni pa tudi zaradi pravočasnega odkrivanja drugega malignoma. Verjetnost ponovitve bolezni je največja v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju. Razširjeni indolentni limfomi veljajo za neozdravljive s konvencionalnim zdravljenjem, zanje je značilen potek z vedno krajšimi obdobji remisij. Takšne bolnike spremljamo do njihove smrti.

UVOD

Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni in nastanejo z maligno transformacijo ene celice limfatične vrste B, T ali naravnih celic ubijalk (NK) (1).

ETIOLOGIJA

Vzroki za nastanek limfomov so pri večini oblik neznani. Pri nekaterih podtipih je znana vzročna povezava z virusnimi okužbami (virus Epstein-Barr

pri Burkittovem limfomu, humani T-limfocitotropni virus 1 pri limfomu T /levkemiji T odraslih, okužba s humanim herpesvirusom 8, virusom hepatitis C), bakterijsko okužbo (*Helicobacter pylori* pri MALTomu želodca, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*), imunosupresijo (prirojena imunosupresija ali pridobljena npr. pri okužbi z virusom humane imunskve pomanjkljivosti, imunosupresivna terapija po presaditvi organov), izpostavljenostjo pesticidom (2, 3).

Na molekularni ravni so pri nastanku limfomov pogoste kromosomske translokacije. Njihova posledica so največkrat združitve močnega promotorja (običajno za sintezo težkih verig imunoglobulinov) in strukturnih delov proto-onkogenov (npr. *bcl-2*, *myc*). Zaradi tega pride do nenadzorovane ekspresije transkripcijskih faktorjev, ki silijo celice v nadaljnje delitve (npr. translokacija t(8;14) pri Burkittovem limfomu) ali do nekontrolirane ekspresije zaviralcev apoptoze (npr. translokacija t(14;18) pri folikularnem limfomu). Mutacije tumorskih supresorskih genov so na področju limfomov redkejše, največkrat jih zasledimo pri transformaciji v agresivnejšo obliko limfoma. Najpogosteje je mutiran *p53*, redkeje ostali tumorski supresorski geni (*p16*, *p14*) (2–4).

KLASIFIKACIJA LIMFOMOV

Klasifikacija *Svetovne zdravstvene organizacije* (SZO) malignomov limfatičnega tkiva iz leta 2008 (Tabela 1) razvršča limfome glede na tip celic, ki prevladujejo v tumorju ter njihove fenotipske, molekularne in genetske značilnosti. Limfom se lahko razvije z treh tipov celic: B, T in NK. Malignome limfatičnega tkiva razdelimo na limfome celic B, limfome celic T/NK in Hodgkinove limfome. Limfome celic B in limfome celic T/NK klasifikacija naprej razdeli na nezrele in zrele (periferne) limfome (1).

KLINIČNA SLIKA

Simptomi zrelih limfomov so navadno nespecifični. Največkrat bolniki tožijo o izgubi apetita in telesne teže, o slabosti, občasno o bruhanju, nelagodju v trebuhu in prebavnih motnjah. Pogosto imajo nepojasnjeno vročino in se ponoči potijo. Lahko jih srbi koža, muči jih splošna utrujenost (2, 3, 5).

V večini primerov je prvi znak bolezni zvečanje obodnih bezgavk na vratu ali v nadključničnih kotanjah, v pazduhah ali dimljah. Na otip so bezgavke neboleče, čvrsto elastične in premakljive. Če so zvečane tudi bezgavke v mediastinumu, se to kaže kot oteženo dihanje, suh dražeč kašelj ali z motenim pretokom krvi v zgornji votli veni. Slednje se lahko izrazi z oteklino obraza, vratu, zgornjih okončin in na zgornjem delu prsnega koša ter z razširjenimi podkožnimi žilami na teh področjih.

Tabela 1. Klasifikacija malignomov limfatičnega tkiva Svetovne zdravstvene organizacije 2008.

Limfomi celic B

Nezreli limfomi B

- limfoblastni limfom B/levkemija B brez drugih oznak
 - limfoblastni limfom B/levkemija B z rekurentnimi citogenetskimi anomalijami
-

Periferni limfomi B

- kronična limfatična levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom
 - prolimfocitna levkemija B
 - limfoplazmatični limfom vključno z Waldenstromovo makroglobulinemijo
 - bolezni težkih verig
 - dlakastocelična levkemija
 - splenični limfom B/levkemija B, neklasificiran
 - ektranodalni limfom marginalne cone/MALTom
 - splenični limfom marginalne cone
 - nodalni limfom marginalne cone
 - multipli mielom
 - plazmacitom (solitarni in ekstraosalni)
 - bolezni odlaganja monoklonskih imunoglobulinov
 - osteosklerotični mielom (elementi sindroma POEMS)
 - folikularni limfom (nizke in visoke stopnje malignosti)
 - primarni kožni limfom folikularnih centrov
 - limfom plaščnih celic
 - difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak
 - velikocelični limfom B s presežkom limfocitov T
 - plazmablasti limfom
 - ALK-pozitivni velikocelični limfom B
 - primarni difuzni velikocelični limfom B centralnega živčevja
 - primarni kožni difuzni velikocelični limfom B noge
 - EBV-pozitivni velikocelični limfom B starejših
 - difuzni velikocelični limfom B povezan s kroničnim vnetjem
 - primarni mediastinalni (timični) velikocelični limfom B
 - intravaskularni velikocelični limfom B
 - primarni efuzijski limfom
 - velikocelični limfom B, tip limfoidne granulomatoze
 - velikocelični limfom B, ki vznikne iz multicentrične Castelmanove bolezni
 - neklasificirani limfom B, mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in Burkittovim limfomom
 - neklasificirani limfom B, mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom
 - Burkittov limfom/levkemija
-

Nadaljevanje →

Limfomi celic T

Nezreli limfomi T

- limfoblasti limfom T/levkemija T
-

Zreli (periferni) limfomi T/NK

- Levkemični
 - prolimfocitna levkemija T
 - levkemija velikih granuliranih limfocitov T
 - kronične limfoproliferativne bolezni celic NK
 - agresivna levkemija celic NK
 - limfom T odraslih/levkemija T odraslih (HTLV-1 poz.)
 - Ekstranodalni
 - ekstranodalni limfom NK/T, nazalni
 - limfom T z enteropatijo
 - hepatosplenični gama delta-limfom T
 - primarni kožni gama delta limfom T
 - podkožni, panikulitisu podobni limfom T
 - fungoidna mukoza
 - Sezaryjev sindrom
 - primarne kožne CD30-pozitivne limfoproliferativne bolezni
 - primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
 - limfoidna papulomatoza
 - primarni kožni periferni limfomi T, redki tipi
 - EBV-pozitivne T-celične limfoproliferativne bolezni otroške dobe
 - Nodalni
 - periferni limfom T, brez drugih oznak
 - angioimunoblastni limfom T
 - anaplastični velikocelični limfom T, ALK-pozitivni
 - anaplastični velikocelični limfom T, ALK-negativni
-

Hodgkinov limfom

- Nodularna oblika limfocitne predomance
 - Klasični Hodgkinov limfom
 - z limfociti bogati tip
 - mešanocelični tip
 - tip nodularne skleroze
 - tip limfocitne deplecije
-

Če so prizadete bezgavke v trebuhu, lahko povzročijo bolečine, v hujših primerih celo motijo odtekanje seča iz ledvic in pomikanje blata v črevesju ali pa povzročijo otekanje spodnjih okončin. Razmeroma pogosto je bolezensko spremenjena vranica, redkeje so jetra. Bolnik bo ob tem tožil, da ima bolečine pod levim ali desnim rebrnim lokom, kjer si bo morda že sam otipal zvečan organ ali pa ga bo zdravnik. Redkeje so bolezensko spremenjena pljuča, kar se kaže kot težko dihanje in kašelj; ter drugi nelimfatični organi ali tkiva (ledvice, možgani, kosti, plevra, peritonej, perikard moda, jajčniki, ščitnica, koža...). Zreli limfomi pa lahko prizadenejo tudi mandlje, žrelo, obnosne votline, želodec, redkeje pa tanko ali debelo črevo. Prizadetost kostnega mozga povzroči le zvečanje števila levkocitov na račun limfomskih celic, ki krožijo po krvi, ali pa limfomske celice izpodrinejo zdrave celice v kostnem mozgu. To se kaže kot zmanjšanje števila nekaterih levkocitov, kot anemija in zmanjšanje števila trombocitov. Zaradi zmanjšanja števila levkocitov, predvsem granulocitov, v periferni krvi se razvije izrazita nagnjenost k okužbam; zaradi zmanjšanja števila trombocitov pa so bolniki nagnjeni h krvavitvam (2, 3, 5).

PRIMARNA DIAGNOSTIKA

Natančna anamneza in klinični pregled sta ključni začetni del diagnostike malignega limfoma. Pri kliničnem pregledu se osredotočimo predvsem na tipne obodne bezgavke, stanje prsnih organov, velikost jeter in vranice ter na morebitne druge tipne tumorje v trebuhu. Opravimo krvne preiskave, s katerimi ocenimo presnovno stanje bolnika pred začetkom zdravljenja. Kompletna krvna slika in diferencialna bela krvna slika sta nam v pomoč pri oceni prizadetosti kostnega mozga z limfomom. Določimo tudi hitrost sedimentacije eritrocitov, naredimo proteinogram in serološke preiskave za hepatitis B in C ter virus humane imunске pomanjkljivosti. Po potrebi opravimo imunofenotipizacijo limfocitov periferne krvi. Od slikovnih preiskav je treba narediti rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah ter obnosnih votlin. Ultrasonografsko preiščemo trebuh in po potrebi tudi periferne bezgavke. Preiskava izbire pa je računalniška tomografija vratu, prsnega koša in trebuha z medenico s kontrastom in brez. Dodatno pridejo v poštev izotopne preiskave glede na lokacijo in tip bolezni – predvsem pozitronska emisijska tomografija (2, 3, 5, 6).

Pregled pri otologu je potreben zaradi možne lokacije limfoma v žrelu, na mandljih, na jeziku in v obnosnih votlinah. Za endoskopske preiskave pa se odločamo po potrebi in glede na lokacijo bolezni (gastro-, entero-, kolonoskopija, epifaringoskopija, sinusoskopija, bronhoskopija, mediastinoskopija ter endoskopska ultrasonografija) (2, 3, 5, 6).

Na osnovi rezultatov opravljenih preiskav določimo razširjenost (stadij) bolezni po *klasifikaciji stadijev Ann Arbor* (2–6).

Citološke in histološke preiskave

S citološko preiskavo pregledujemo celice, ki jih dobimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo in celice v telesnih tekočinah (izlivi, likvor, urin, kri, prekatna vodka, vsebina cist in psevodcist). Punktiramo predvsem zvečane bezgavke, lahko pa tudi druga tkiva (npr. zvečana mandlja, tumor v trebuhu ...) in kostni mozeg. S histološko preiskavo reprezentativnega vzorca tkiva (po pozitivnem citološkem izvidu) opredelimo tip limfoma. Potreben je pregled celotne odstranjene bezgavke oziroma reprezentativnega vzorca obolelega organa. Bezgavko odstrani kirurg, ostale vzorce pa dobimo z ultrasonografsko vodeno biopsijo ali z biopsijo pri endoskopskem pregledu, če kirurška biopsija ni izvedljiva. Rutinski postopek pri zamejitvi bolezni sta tudi aspiracija in biopsija kostnega mozga. Pri nekaterih podtipih limfomov opravimo tudi molekularnobiološke preiskave, kot npr. določanje tipičnih translokacij, delecij ali trisomij ... (1–3, 5, 6).

ZDRAVLJENJE

Po opravljenih preiskavah bolnika zdravimo glede na ugotovljeni tip bolezni, stadij ter bolnikove zmogljivosti. Na izid bolezni pri različnih histoloških podtipih limfomov vplivajo naslednji dejavniki: starost, stadij bolezni, bolnikova zmogljivost, število ekстранodalnih lokacij, serumska koncentracija laktatne dehidrogenaze, število prizadetih nodalnih področij, koncentracija hemoglobina, velikost tumorske mase, sedimentacija eritrocitov in drugi (4, 6). Pri vsakem bolniku se o zdravljenju odločamo individualno. Večino bolnikov z zrelimi limfomi prej ali slej v poteku bolezni zdravimo z obema osnovnima metodama zdravljenja – t.j. s sistemsko terapijo (citostatsko terapijo in/ali biološko/tarčno terapijo) in obsevanjem z ionizirajočimi žarki (4, 6).

Citostatike bolnik prejema v obliki infuzij ali v obliki tablet. Pri sodobnem citostatskem zdravljenju bolnik običajno prejema kombinacije citostatikov (in le redko en sam citostatik) po izbranih shemah v točno določenem časovnem zaporedju (krogi citostatske terapije). Kot najučinkovitejši pri zdravljenju limfomov so se izkazali antraciklinski antibiotiki (doksorubicin in epidoksorubicin, manj daunorubicin), alikilirajoči citostatiki (ciklofosamid, ifosamid, klorambucil, dakarbazin, karmustin, mekloreタミン), vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin, manj vindezin), pa tudi druge protitumorske učinkovine, kot so prokarbazin, inhibitor topoizomeraze II etopozid, neantraciklinski protitumorski antibiotik bleomicin, antimetabolit fludarabin in kortikosteroidi (metilprednizolon). Pri najbolj agresivnih oblikah limfomov v citostatske

sheme vključujemo tudi druge antimetabolite (antagonist folne kisline metotreksat v velikih odmerkih, ki dobro prodira skozi krvomožgansko pregrado, citozin arabinozid, merkaptopurin in tiogvanin) (2–6).

Zadnja leta se pri obravnavanju bolnikov z zreli limfomi vse bolj uveljavlja posebna oblika biološke terapije. Kot zdravilo v teh primerih uporabljamo monoklonska protitelesa, ki so sposobna vezave na značilne strukture na membranah celic limfomov B, nekatera pa tudi membranah celic limfomov T (rituksimab – protitelo proti antigenu CD20, alemtuzumab – protitelo proti antigenu CD52). Takšna protitelesa dajemo v infuzijah in so učinkovita tako samostojno, še bolj pa v kombinaciji s citostatiki (2–6).

Na področju limfomov postaja obsevanje z ionizirajočimi žarki vse bolj le dopolnilno zdravljenje po zaključenem sistemskem zdravljenju. Kot edina oblika zdravljenja ostaja samo pri lokaliziranih indolentnih limfomih (2–6).

Ker zreli limfomi potekajo zelo različno, jih v grobem delimo v dve skupini – t. i. indolentne limfome in agresivne limfome. Pristop k zdravljenju je pri teh dveh skupinah limfomov popolnoma različen.

Bolnike z **agresivnimi limfomi** na začetku vedno zdravimo s kombinacijo citostatikov. Izbira kombinacije in število krogov (oz. trajanje citostatskega zdravljenja) je odvisna od histološkega tipa agresivnega limfoma, stadija bolezni in prognostičnih dejavnikov. Po zaključenem citostatskem zdravljenju lahko sledi obsevanje. Če agresivni limfom ni razširjen (stadij I), načeloma po končani citostatski terapiji vedno obsevamo prizadeto regijo. Bolnike z višjimi stadiji bolezni (stadiji I do IV) pa zdravimo z več krogi citostatikov (običajno 6 do 8) z dodatkom biološke terapije ali brez nje in obsevamo le predele ostanka bolezni. Bolnike z najbolj agresivnimi limfomi zdravimo na enak način kot otroke z akutno limfoblastno levkemijo – v teh primerih traja citostatsko zdravljenje neprekinjeno celo 2 leti (2–6).

Bolnike z **indolentnimi limfomi** stadija I ali II zdravimo s kirurško 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 agresivno zdravljenje ne izboljša preživetja, ampak ga lahko celo poslabša. Zato takšnega bolnika le klinično spremljamo in ga ne zdravimo, dokler je bolezen stabilna. Če pa napreduje in začne bolniku povzročati težave (nenadno naglo večanje bezgavk, pojav splošnih simptomov, pojav anemije ali trombocitopenije, velike tumorske mase v trebuhu, ki povzročajo motnje v odtoku seča, pomikanju blata po črevesju idr.), bolnika začnemo zdraviti s citostatiki. Najprej lahko z manj agresivnimi, če pa ti nimajo uspeha, preidemo na agresivnejše kombinacije citostatikov brez dodatka biološke terapije ali tudi z njo. Tudi pri teh bolnikih prihaja v poštev zdravljenje z obsevanjem – bodisi ostanka bolezni ali večjih tumorskih mas (2–6).

Posebna oblika zdravljenja bolnikov z zreliimi limfomi je visokodozna kemo-terapija/obsevanje s presaditvijo kostnega mozga oz. perifernih matičnih celic. Za takšno zdravljenje, ki je nadaljevanje konvencionalnega, se odločimo relativno redko, in sicer pri mlajših bolnikih, ki nimajo spremljajočih bolezni, imajo pa prognozično zelo neugodne oblike limfoma ali ponovljeno bolezen. Po visokodozni terapiji mu lahko vračamo njegove lastne krvotvorne matične celice (avtologna presaditev) ali tuje, ki pa morajo biti kar najbolj skladne (alogenška presaditev) (2–6).

Kirurškega zdravljenja bolnikov z zreliimi limfomi praktično ni; izjeme so bolniki z indolentnimi limfomi stadija I ali II, oz. posamični bolniki, ki imajo limfom le na eni lokaciji, npr. v želodcu, črevesju, ščitnici ... Pri njih zdravljenje začnemo s kirurško odstranitvijo obolele bezgavke ali organa, čemur sledi citostatska terapija in/ali obsevanje (5, 6). Kirurški poseg pa vedno pomembno prispeva k postavitvi diagnoze (odstranitev bezgavke za histološko preiskavo).

PNOVITEV BOLEZNI IN SLEDENJE STANJA

Stanje bolnikov z agresivnimi limfomi, ki so po zaključenem zdravljenju v popolni remisiji bolezni, skrbno spremljamo, da bi kar najhitreje odkrili morebitno ponovitev bolezni ali kak drug malignom. Verjetnost, da se bolezen ponovi, je največja v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju. Razširjeni indolentni limfomi veljajo za neozdravljive s konvencionalnim zdravljenjem, zanje je značilen potek z vedno krajšimi obdobji remisij. Zdravstveno stanje takšnih bolnikov spremljamo do njihove smrti (5, 6).

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
2. Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME. Lymphoma. Pathology, diagnosis and treatment. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
3. Canellos GP, Lister TA, Young BD, editors. The lymphomas. 2nd edition. Philadelphia: Saunders, 2006.
4. O'Brien S, Vose JM, Kantarjian HM, editors. Management of hematological malignancies: Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
5. Jezeršek-Novakovič B. Maligni limfomi. In: Novakovič S, Hočevar M, Jezeršek-Novakovič B, Strojjan P, Žgajnar J, editors. Onkologija. Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2009: 374–81.
6. http://www.onko-i.si/uploads/media/Doktrina_maligni_limfomi_2014.doc