

# Non – Hodgkinovi limfomi ( NHL )

**Pišu: mr.sc. Ivo Trogrlić i Dragan Trogrlić**

**Firma „ Dren „ DOO Žepče**

**tel/fax: 00387-(0)32-881-774, Mob: 00387-61-461-517**

*U ovom tekstu upoznat ćemo posjetioce naše web stranice sa velikom grupom malignih bolesti limfocita, koje se zajedno svrstavaju u grupu tzv. ne – Hodgkinovih limfoma ( NHL ). Sve ove bolesti karakterišu se nekontrolisanim razmnožavanjem nezrelih ćelija dijela leukocita, koji se nazivaju limfociti. Kako postoje B i T limfocite, tako i limfomi koji od njih nastaju, vode porijeklo ili od B ili od T nezrelih limfocita. Dok Hodgkinov limfom u oko 70% oboljelih počinje u vratnim limfnim žlijezdama i karakterišu se prisustvo tzv. Reed – Sternbergovih ćelija, ne-Hodgkinovi limfomi ( NHL ) vrlo rijetko nastaju na tom mjestu. Osim toga oko polovine oboljeli od NHL bolest počinje izvan limfnih čvorova (ekstranodalno). Najčešća mjesta početka bolesti izvan limfnih čvorova su želudac, crijeva, kosti, krajnici, nosna šupljina i jednjak.*

## **Non – Hodgkinovi limfomi ( NHL ) kod djece**

Kod djece su NHL najčešći između 7. i 10. godine. Rijetko se javljaju prije druge godine života. Nastanak NHL je vezan za neke genske abnormalnosti, autoimuna oboljenja, prisustvo Epstein – Barrovog virusa, a od hemijski supstanci koje mogu uticati na nastanak limfoma najvažnije su one koje su već spomenute kao mogući uzročnici leukemija ( benzen, kloramfenikol, citostatici itd. ). Oslabljen imunitet je direktno odgovoran za nastanak limfoma. Najbolji primjer su oboljeli od AIDS-a, koji često oboljevaju od NHL. Najčešći NHL koji pogađa oboljele od AIDS-a je Barkitov limfom. Barkitov limfom je najbrže rastući oblik raka uopšte. Njegovo vrijeme udvostručavanja je oko 40 sati i treba mu oko 70 dana, od nastanka prve maligne ćelije, da ubije oboljelog. Period udvostručavanja kod raka je vrijeme potrebno da se njegova masa i broj ćelija udvostruči. Leukemije i limfomi nastaju iz jedne jedine promijenjene ćelije. Od jedne maligno promijenjene ćelije diobom nastaju dvije, od dvije četiri, od četiri osam itd. Nakon 20. dijeljenja rak ima oko milijon ćelije, nakon 30. dijeljenja broj ćelija raka je milijarda i njihova težina je oko 1 gram, nakon 40 dijeljenja rak ima oko 1000 milijardi ćelija težak je 1 kilogram. Nakon 41 – 43 dijeljenja rak ubija oboljelog. Kod raka dojke, recimo, ovaj proces do 40. dijeljenja traje oko 6 godina, a kod Barkitovog limfoma svega oko 70 dana, tako da ne postoji rak koji brže raste. Barkitov limfom u svojoj kasnijoj fazi, kad prodre u koštano srž, redovito se manifestuje kao akutna limfatička leukemija tip 3 ( ALL-3 ). Od NHL često oboljevaju i oni koji uzimaju imunosupresivna sredstva. Imunosupresori su one supstance koje smanjuju imunitet, a najčešće se daju onima kojima je izvršena transplantacija nekog organa, da ne bi došlo do napada imunog sistema primaoca na presađeni organ i odbacivanja transplantata. Kod starijih se NHL najčešće javljaju u dobi iznad 50 godina, što se takođe povezuje sa slabljenjem imunog sistema.

Kod oko 75% djece se u trenutku dijagnosticiranja NHL, bolest se već jako proširila na udaljene limfne čvorove i organe. Zbog toga se kao izbor liječenja koristi kombinacija citostatika, dok su hirurški zahvati i zračenje prihvatljivi samo ako je bolest lokalizovana, odnosno ako je otkrivena u početnom stadiju. Treba naglasiti da su za liječenje zahvalniji limfomi koji potiču od prethodnika B-limfocita. Za T-NHL koriste se kombinacije citostatika kojima se liječi akutne limfatičke leukemije visokog rizika. To znači kombinacija desetak citostatika uz obavezno zračenje mozga. Liječenje traje oko 7 mjeseci, nakon čega slijedi terapija održavanja u trajanju od oko 18 mjeseci. Remisija ( povlačenje ) bolesti postiže se kod oko 95% oboljele djece, a izliječenje kod oko 80% njih. Liječenje B-NHL je nešto drugačije i traje kraće, a broj izliječene djece je oko 85%. Ako se bolest ponovo vrati, koristi se izrazito agresivna kemoterapija i ako se postigne povlačenje bolesti, pristupa se trasplantaciji koštane srži.

### ***NHL kod odraslih***

Postoji mnogo podjela limfoma, a mi ćemo se držati onih koje govore o njihovoj zloćudnosti i mogućem ishodu liječenja. Prema podjeli vezanoj za njihovu zloćudnost limfomi se dijele se na niskomaligne ( indolentne ), srednje maligne ( agresivne ) i visoko maligne ( izrazito agresivne ). Nisko maligni limfomi rastu sporo i dugo vremena ne zahtijevaju nikakvo liječenje ( jer korektnog lijeka za njih i nema ). Kod ovih limfoma obično se prati stanje bolesnika i interveniše se tek ako limfom svojim rastom ugrožava život bolesnika. Tako na primjer intervencija je nužna ako se limfom pojavi na crijevima, gdje ometa protok njihovog sadržaja. U kasnijim stadijima bolest poprima agresivniji tok i liječi kombinacijom citostatika, kojima se postiže privremeno povlačenje bolesti. Najčešći niskomaligni limfom je folikularni limfom. Srednje maligni limfomi rastu brzo i nakon dijagnoze, odmah se započinje sa njihovim liječenjem, najčešće kombinacijom citostatika. Visokomaligni limfomi, među koje spada i već pomenuti Barkitov limfom, imunoblastični limfom i limfoblastični limfom rastu izrazito brzo, često su udruženi sa nekim autoimunim bolestima i zahtijevaju agresivno liječenje visokim dozama citostatika uz moguću autotransplantaciju koštane srži. Za razliku od djece koja najčešće oboljevaju od srednje i visoko malignih limfoma, starije gotovo podjednako napadaju sve tri spomenute skupine Ne-Hodgkinovih limfoma. Postoji i podjela limfoma prema odgovoru na liječenje. Prema tom kriteriju NHL se dijele na one sa dobrom prognozom, ne tako dobrom prognozom, ne tako lošom prognozom i lošom prognozom. Ova podjela se smatra dosta problematičnom, jer se dešava da limfomi sa lošom prognozom dobro odgovaraju na liječenje, a oni sa dobrom prognozom na uobičajeno liječenje odgovaraju loše ili nikako. To je dobrim dijelom zato što još nisu prepoznate sve genetke promjene unutar pojedinih limfoma, koje su odgovorne za njihov karakter.

### ***MabThera ( Rituximab )***

Posljednjih godina pojavila se čitava generacija novih antitumorskih lijekova, kojima se postižu neuporedivo bolji rezultatu u liječenju svih malignih bolesti, a posebno malignih bolesti krvi. Jedan od lijekova nove generacije je i Mabthera. Ovaj lijek pretstavlja prekretnicu u liječenju niskomalignih limfoma, koji su se do sad pokazali otpornim na bilo koji vid liječenja i zbog svoje tvrdokornosti predstavljali su veliki zdravstveni problem. Folikularni limfom je najčešće zastupljen niskomaligni limfom i nastaje na sljedeći način. Normalni B-limfociti nakon nekoliko sati postojanja, ako nisu stimulisani da učestvuju u imunom odgovoru, odnosno ako nema opasnosti za

organizam, propadaju. Njihovo propadanje je sasvim normalna stvar i regulisano je posebnim mehanizmom koje se naziva programirana ćelijska smrt. Zbog narušavanja mehanizma koje reguliše propadanje B-limfocita, oni i dalje nastavljaju živjeti i razmnožavati se. Svojim rastom izazivaju povećanja limfnih čvorova, po čemu se bolest najčešće i prepoznaje. Putem limfe i krvi mogu se raširiti u bilo koji dio organizma i svojim rastom i pritiskom na pojedine organe mogu ugroziti život oboljelog. Osim toga kako se njihov broj povećava, zbog signala koje šalju, prestaje proizvodnja normalnih limfocita, što dovodi do slabljenja imunog sistema. Ovi limfociti nisu sposobni učestvovati u imunom odgovoru i gotovo se ni po čemu ne razlikuju od normalnih limfocita, zbog čega ne postoji ni odgovarajuća kemoterapija.

Sve ćelije, pa tako i ćelije raka na svojoj površini imaju različite molekule koje učestvuju u određenim funkcijama važnih za ćeliju ( slika 2 ). Najbrojniji su receptori, za koje se vezuju molekule ( npr neki hormoni ), izazivajući na taj način promjene unutar ćelije.

Na površini ćelija krvi postoje tzv. antigeni, koji se mjenjaju kako ćelije sazrijevaju. Jedan od antigena koji se javlja u zrelih limfocita je takozvani CD-20 antigen. Ovaj antigen je prisutan i kod ćelija niskomalignih limfoma. Upravo ovaj antigen je meta za koju se vezuje lijeka Mabtera. Vezivanjem lijeka za antigen CD-20, dolazi do propadanja limfomske stanice i na ovom principu se zasniva djelovanje lijeka. Mabtera je našla svoju primjenu kod svih malignih bolesti koje na svojoj površini imaju antigen CD-20. Tako se ovaj lijek koristi u liječenju kronične limfatičke leukemije ( KLL ili CLL ). Kronična limfatička leukemija je najbenignija od svih malignih bolesti i zabilježeni su slučajevi preživljavanja od preko 20 godina. Inače lijek Mabtera se uvozi. Autor ovog teksta se raspitao kolika je njegova cijena u Hrvatskoj i dobio informaciju da se Mabtera prodavala za 13000 kuna, a da je cijena sad pala na oko 10000 kuna( oko 2500 KM ) za jednomjesečno liječenje. Kod nas se isti lijek i ista doza prodaje po cijeni od 5000KM, pa nije jasno gdje se gubi razlika od oko 2500 KM za mjesec dana korištenja ovog lijeka.