

## Lümfoomidest

Hele Everaus – TÜ Kliinikum hematoloogia-onkoloogia kliinik

### lümfoom, mitte-Hodgkini lümfoom, Hodgkini lümfoom

**Erinevate erialade arstide juurde pöörduvad patsiendid ühe või mitme kehapiirkonna lümfisõlmede suurenemisega. Infektsioonide ja põletike kõrval võib põhjuseks olla lümfoom. Kuna puuduvad spetsiifilised sümptomid, on diagnoosimiseks vaja eemaldada lümfisõlm ja teha selle tsütoloogiline, histoloogiline, immunoloogiline ja molekulaargeneetiline uuring. Lümfoomid on tänapäeval kõige efektiivsemalt ravitavaks kasvajakaks, tervistumine sõltub haiguse vormist ja on võimalik kuni 98%-l juhtudest.**

Lümfisõlmede suurenemisega patsient võib sattuda erinevate arstide juurde. Perearst, sisearst, pediatr, kirurg, hematoloog, onkoloog peavad mõtlema põhjustele, mis lümfisõlmede suurenemise taga on. Infektsioonide, põletikuliste protsesside kõrval tuleb kindlasti arvestada lümfoomide võimaliku esinemisega. Diagnostiliste otsuste tegemise teeb keerulisemaks see, et lümfoomide korral ei ole spetsiifilisi, ainult neile omaseid sümptomeid.

Lümfoomid moodustavad 4% kõikidest esmadiagnostitud vähkidest. Meestel ja naistel on nad viiendal kohal nii esinemissageduse kui ka surmapõhjuste osas. Lümfoomide esinemissagedus on viimase 30 aasta jooksul suurenenud ligikaudu 75%.

Lümfoom on lümfoidsüsteemi kasvaja. Kasvajalised rakud pärinevad lümfootsüüdidest. Peamiselt paljunevad nad lümfisõlmedes, mistõttu viimased suurenevad. Ebanormalsed lümfootsüüdid võivad kuhjuda samuti luuüdis, veres, põrnas, aga ka mujal – sooles, kopsudes, ajus, nahas.

Lümfoom tähistab mitmeid erinevaid häireid, millel on palju sarnaseid tunnuseid. Kaks põhilist lümfoomi tüüpi on Hodgkini lümfoom ja mitte-Hodgkini lümfoom. Hodgkini tõbi on oma nime saanud inglise patoloogilt Thomas Hodgkinilt, kes kirjeldas esimesena haigust 1832. aastal. Hodgkini tõbi või Hodgkini lümfoom on lümfoidsüsteemi kasvaja, millesse haigestuvad nooremad vanuses 20–29 aastat või siis inimesed üle 50 aasta vanuses. Aastane haigestumus on 3 juhtu 100 000 inimese kohta (1).

Mitte-Hodgkini lümfoom tähistab histoloogiliselt ja bioloogiliselt erinevaid lümfoidsüsteemi kasvaja- jaid. Aastas haigestub mitte-Hodgkini lümfoomi 100 000 inimese kohta 14–19 isikut.

### Lümfoomide korral esinevad sümptomid

Domineerivad suurenenud lümfisõlmed kas ühes või mitmes kehapiirkonnas. Sagedamini leitakse suurenenud lümfisõlmi kaela piirkonnas, kaenla all või kubemes. Tavaliselt on lümfisõlmed valutud, kuid nende kiire suurenemise korral võib esineda ka valulikkust. Juhul kui lümfoidkude on haaratud mao- või sooletrakti piirkonnas, võib esineda valu. Kui suurenevad mediastinaalsed lümfisõlmed, on juhtivateks sümptomiteks kõha, õhupuudus, valu rinnaku taga. Luuüdi haaratuse korral võib areneda aneemia ja sellest tingitud väsimus; trombotsüütide vähesus võib põhjustada veritsemisi ning lümfootsüütide ja neutrofiilide arvu kahanemine tingida infektsiooside tüsistusi. Harva võib lümfoom haarata peajaaju või seljaajaaju, siis lisanduvad peavalu, kahelinägemine, nõrkus kätes ja jalgades. Seljaajaaju haaratuse korral esineb seljavalu, jalgade nõrkus ja tuimus või soole ning põie funktsioneerimise häired. Tavaliselt ei ole seljaajaaju ise haaratud, vaid sümptomid on seotud lümfoomist tingitud survega.

Niinimetatud B-sümptomid – palavik, öised higistamised, kaalukaotus – viitavad haiguse agressiivsemale vormile.

On ka palju haigeid, kellel pole üldse sümptomeid.

## Kuidas lümfoomi diagnoosida?

Diagnoosimiseks on vajalik suurenenud lümfisõlm eemaldada ja seda nii tsütoloogiliselt kui ka histoloogiliselt uurida. Morfoloogilise uuringu kõrval on täpse diagnoosi saamiseks vajalikud ka rakkude immuunfenotüübi määramine ja osal juhtudel molekulaargeneetilised uuringud. Haiguse leviku määramiseks hinnatakse kompuutertomograafia või magnetresonantsuuringuga erinevate piirkondade haaratust.

## Mis põhjustab lümfoomi?

Enamasti jääb põhjus ebaselgeks. Lihtsam on öelda, mis ei põhjusta lümfoomi. Ei ole leitud lümfoomi haigestumise seost suitsetamise ja alkoholi tarbimisega. Samuti pole mõju dieetidel ja elustiilil. Lümfoom ei kandu ühelt isikult teisele. On palju uuringuid, mis püüavad leida lümfoomi tekkepõhjuseid. Enamasti on nende tõendus põhjus nõrk. Pikaajaline kontakt kemikaalidega, insektitsiidide ja pestitsiididega võib olla üks soodustav tegur mitte-Hodgkini lümfoomi tekkes. Immunsüsteemi häirimine suurendab lümfoomi tekkeriski. Omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiga haigetel on sagedamini lümfoome. Samuti on tõenäoline seos lümfoomide tekke ja Epstein-Barri viiruse vahel. Epstein-Barri viirus põhjustab infektsiooset mononukleoosi. On näidatud, et infektsioosse mononukleoosi pödemine suurendab Hodgkini lümfoomi haigestumise riski. Ebatavalise lümfoomivormi tingib inimese T-raku lümfotroopne viirus (HTLV-1 – *human T-cell lymphotropic virus type 1*). Kõige sagedamini esineb see Jaapanis. Hiljuti leiti, et ka C-hepatiidi viirus võib suurendada lümfoomi haigestumise riski.

## Lümfoomide erinevad vormid

### Mitte-Hodgkini lümfoom

Haiguse vorm on otseselt seotud morfoloogilise pildiga. Mitte-Hodgkini lümfoomi korral võib eristada kolm suurt kategooriat: väikse riskiga (*low-grade*) haigus, vahetormid (*intermediate*), suure riskiga vormid (*aggressive*). Väikse riskiga lümfoomid arenevad aeglaselt. Tavaliselt on sel juhul tegemist väikeste

lümfotsüütidega, mis proliferuuvad follikulaarselt. Kõige sagedasem on follikulaarne lümfoom. Võib esineda ka lümfotsütaarne lümfoom, mis on väga tihedalt seotud kroonilise lümfoidse leukeemiaga.

Harvem leitakse väikse riskiga lümfoomide seas marginaalstroomi lümfoomi ning limaskestaga seotud lümfoidkoe (MALT) lümfoomi. MALT-lümfoomid arenevad aeglaselt ja hõlmavad üht või kaht lokaliseerumist. Maos esinev MALT-lümfoom on sageli seotud *Helicobacter pylori* infektsiooniga. Antibakteriaalne ravi võib baktereid hävitada ja aidata ka lümfoomist jagu saada. Vahepealse riskiga lümfoomid (*intermediate-grade lymphoma*) arenevad kiiremini. Kõige sagedasem lümfoom selles grupis on difuusne suurerakuline B-lümfoom. Haigus areneb kiiresti ja lisaks lümfisõlmedele võivad olla haaratud maks, kopsud, nahk.

Suure riski lümfoomid progresseeruvad kõige kiiremini. Väga väljendunud on nn B-sümptomid. Burkitti lümfoom ja lümfoblastne lümfoom on siin sagedasemad esindajad.

## Hodgkini lümfoom

Hodgkini lümfoom on B-rakuline lümfoom. Iseloomulikud on Reedi-Sternbergi (RS) rakud.

Epsteini-Barri viiruse rolli Hodgkini lümfoomi tekkes on uuritud kaua. Lääne maailmas on Hodgkini lümfoomi haigestest 20–40% Epstein-Barri viiruse suhtes positiivsed ning Aasias ja Lõuna-Ameerikas on see isegi suurem: >70% (2).

Tänaseks on aktsepteeritud, et B-lümfotsüütide latentne infektsioon Epstein-Barri viiruse poolt põhjustab rakkude transformatsiooni. Geneetiline eelsoodumus, mis on leitud Hodgkini lümfoomi korral, näib olevat seotud immuunsüsteemi funktsioonide muutustega.

Morfoloogiliselt eristatakse nelja erinevat vormi:

- nodulaarse skleroosiga vorm (75% kõikidest juhtudest) esineb sagedamini naistel ja haarab mediastinaalseid lümfisõlmi, samuti on haaratud kaela lümfisõlmed;
- segarakuline vorm on sagedasem meestel, võib olla agressiivne ja sageli on haaratud luuüdi, esinevad B-sümptomid;

- lümfotsüütide domineerimisega Hodgkini lümfoom on sagedasem meestel. Rakkude membraanil võib olla CD20 ekspresseeritud proteiin;
- lümfotsüütidevaene Hodgkini lümfoom käitub nagu agressiivne lümfoom.

### Missugune on lümfoomide ravi?

Ravi on otseselt seotud lümfoomi vormiga. Samas on vajalik ravistrateegia määramisel otsustada, milline võib olla võimalik tulemus – kas tervistumine või haiguse üle kontrolli saavutamine. Lümfoomide ravis kasutatakse kemoterapiat, kiiritusravi ja bioloogilist ravi. Pärast lümfoomi ja selle vormi diagnoosimist ning haiguse staadiumi määramist tuleb otsustada, missugune ravi valida.

### Mitte-Hodgkini lümfoomi ravi

Üks võimalus on nn jälgi ja oota taktika („*watch-and-wait*”), mis on võimalik mõnede väikse riskiga lümfoomide korral. Teised võimalused on suukaudne kemoterapia, kombineeritud intravenoosne kemoterapia, lokaalne kiiritusravi (harva), monoklonaalsed antikehad (rituximab), radioimmunoterapia (ibritumomab tiuxetan), autoloogne või allogeenne vereloome tüvirakkude transplantatsioon (3, 4). Kõik eelnimetatud ravi viisid on kasutusel ka keskmise ja suure riskiga lümfoomide korral.

Tavaliselt alustatakse agressiivsemate lümfoomivormide korral kombineeritud kemoterapiaga, mille skeemid valitakse vastavalt prognostilistele teguritele (5). Sageli tuleb standardravi järel kasutada suures doosis kemoterapiat koos vere-

loome tüvirakkude siirdamisega. Väga oluliselt on ravitulemusi parandanud monoklonaalse antikeha (rituximab) lisamine kemoterapiale (6).

### Hodgkini lümfoomi ravi

Hodgkini lümfoomi ravi on osutunud väga tõhusaks. Tervistumise võimalikkus on üle 80%. Peamiselt on raviks kombineeritud kemoterapia (7).

Ravi valik sõltub haiguse vormist, leviku ulatusest (staadiumist). Standardravi varastes staadiumites haiguse korral on kombineeritud kemoterapia (näiteks ABVD-skeem) kas koos radioterapiaga või ilma.

Ravivastus saadi 97%-l haigetest ja 12aastane progressioonivaba elulemus oli 93–94% (8). Kemoterapiakuuri järel kirjeldatakse tervistumist 98%-l juhtudest (9).

Suurema riski ja kaugelearenenud Hodgkini tõve ravis kasutatakse intensiivsemaid polükemoterapia skeeme: STANFORD V ja BEACOPP (10, 11). Haiguse retsidiivi raviks peetakse kõige optimaalsemaks suures doosis kemoterapiat koos vereloome tüvirakkude transplantatsiooniga (12).

### Kokkuvõtteks

Ühe või mitme kehapiirkonna lümfisõlmede suurenemine võib olla seotud erinevate infektsioonidega, eriti viirusinfektsioonidega. Üha enam tuleb arvestada omandatud immuunpuudulikkuse viirusega. Samas tuleb lümfadenopaatia püsimisel mõelda lümfoomidele. Viimane aastakümme on lümfoomide ravis toonud olulise progressi. Ravi efektiivsuse võti aga peitub kindlasti haiguse varasemas avastamises.

#### Kirjandus

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta, Georgia: American Cancer Society;2005.
2. Jarret R F. Viruses and Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13(suppl 1):23–9.
3. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004;350:1287–95.
4. Freidberg JW. Radioimmunotherapy for non-Hodkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:7789–91.
5. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2002;20:221–30.
6. Winter JN, Weller E, Horning SJ, et al. Rituximab alters the prognostic indicator profile in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 2003;102:101a.
7. Conmors JM. Evolving approaches to primary treatment of Hodgkin lymphoma. In: American Society of Hematology Program Book. Atlanta: 2005.p.239–44.

8. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved – field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004;22:2835–41.
9. Rueda Domínguez A, Márquez A, Guma J, et al. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol* 2004;15:1798–1804.
10. Chisesi T, Federico M, Levis, et al. ABVD versus Stanford V versus MEC in unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of randomized trial. *Ann Oncol* 2002;13(suppl):9102–6.
11. Diehl V, Sieben M, et al. Dose-escalated BEA-COPP chemotherapy improves failure-free survival in advanced Hodgkin's disease: updated results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;96(suppl1):2474.
12. Schmitz N, Pfistner B, Sextreo M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359:2065–71.

## Summary

### Lymphomas

Lymphadenopathies are often caused by different infectious agents. However, enlargement of one or several lymph nodes can be the only symptom of lymphomas. For the diagnosis, it would be necessary to remove the lymph node and to investigate the cytology, histology, immunological characteristics

and molecular genetics. The effectiveness of treatment options in lymphomas is connected with the morphological variant and stage of the disease. In recent years the results of lymphoma treatment have been improved significantly, enabling cure of some forms in 98% of cases.