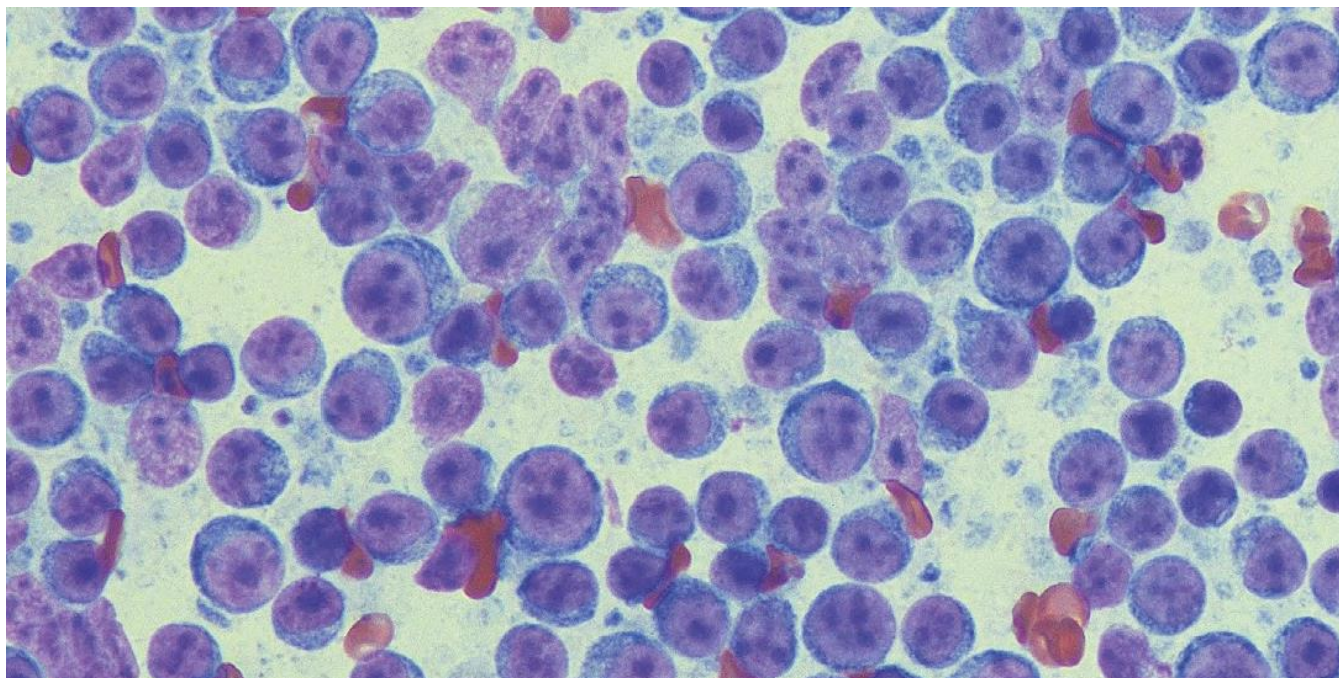


## Lymfóm – stretnutie expertov



Zdroj obrázka: Laboklin

Stretnutia odborníkov v Labokline sa tešia mimoriadnej obľube vďaka zaujímavým témam a vynikajúcim odborníkom. Vybrali sme pre vás najdôležitejšie odpovede na vaše otázky o lymfóme.

Odborného panelu sa zúčastnili:

Prof. Dr. Carla Rohrer Bley, Dipl. ACVR (Radiation Oncology), Dipl. ECVDI (Add Rad Oncol), riaditeľka Kliniky rádioonkológie a lekárskej onkológie v Univerzitnej veterinárnej nemocnici v Zürichu; Dr. Heike Karpenstein-Klumpp, odborná lekárka rádiológia + zobrazovacie postupy, odborná lekárka interná medicína, Centrum pre zdravie zvierat Baden-Baden; Dr. Sandra Lapsina, Dipl. ECSCP, laboratórna diagnostika Laboklin so zameraním na hematológiu/diagnostiku lymfómov; Dr. Jarno Schmidt, Dipl. ECVIM (Oncology), odborný lekár interné lekárstvo malé/spoločenské zvieratá, titul v odbore mediácia + manažment konfliktov, IVC Evidensia Tierklinik Hofheim.

*Prof. Dr. Rohrer Bley* podáva **úvodný prehľad**.

Vysvetľuje, že lymfóm je neoplastická degenerácia lymfocytov, ktorá sa môže vyskytnúť generalizovaným alebo lokalizovaným spôsobom. Rôzne typy lymfómov sa rozlišujú na základe ich orgánovej príslušnosti. U psov je obzvlášť častý generalizovaný multicentrický lymfóm, ktorý postihuje lymfatické uzliny. Mediastinálne, kožné a intestinálne lymfómy sú menej časté. U mačiek sú obzvlášť časté gastrointestinálne lymfómy, nasledované lymfómami obličiek, nosa a mediastina. Ďalšia dôležitá klasifikácia je založená na pôvode buniek, napr. B- alebo T-bunkový lymfóm.

Keď sa Dr. Schmidta pýtajú na **plemenné predispozície**, vysvetľuje, že môžu byť postihnuté všetky plemená. Zdá sa však, že u niektorých sa ochorenie vyskytuje neúmerne častejšie. Existujú tu regionálne rozdiely. Napríklad v USA sa veľmi často spomína zlatý retriever, zatiaľ čo v Európe sú pravdepodobnejšie

postihnuté boxery, dobermany a bernské salašnícke psy.

Pokiaľ ide o **prognózu**, *Dr. Lapsina* uvádza, že úlohu zohráva bunkový typ. Napríklad pri multicentrickom lymfóme u psov je prognóza T-bunkových lymfómov často horšia ako pri B-bunkových lymfómoch. Rozhodujúcim faktorom môžu byť aj subtypy. Preto môže byť užitočné vykonať ďalšiu klasifikáciu lymfómu (napr. pomocou imunofenotypizácie s použitím prietokovej cytometrie alebo imunohistochemie) po potvrdení diagnózy. *Dr. Schmidt* to potvrdzuje a dodáva, že niektoré anatomické formy majú horšiu prognózu (napr. mačací renálny lymfóm, psí črevný lymfóm). Okrem agresívnych (high-grade) lymfómov však existujú aj indolentné alebo low-grade lymfómy, kde môže byť prognóza výrazne lepšia (napr. mačací črevný lymfóm malých buniek).

Účastníci by chceli vedieť, ktoré nálezy vedú **k podozreniu** na lymfóm. *Dr. Karpenstein-Klumpp* hľadá u psov zväčšené periférne lymfatické uzliny. Upozorňuje aj na psa s hmatateľne veľkou slezinou alebo mačku s renomegáliou. U mačiek rada rutinne vykonáva dôkladnú kompresiu kraniálneho hrudníka. Hrudná stena, ktorá je inak u mačky veľmi pohyblivá, zostáva v prípade veľkých mediastinálnych mäs tuhá. Ďalšími podnetmi na začatie pátrania po lymfóme môže byť chronický úbytok hmotnosti, polyúria/polydipsia (PU/PD) alebo horúčka neznámeho pôvodu.

*Dr. Lapsina* uvádza, že **krvné nálezy** sú zvyčajne nešpecifické. Medzi zmeny, pri ktorých by sa mala zväžiť ako diferenciálna diagnóza lymfóm, patrí neregeneratívna anémia, trombocytopenia, lymfocytóza, eozinofília, hyperkalcémia, hyperglobulinémia a zvýšené hladiny proteínov akútnej fázy (sérový amyloid A u mačiek, C-reaktívny proteín u psov). LDH zohráva osobitnú úlohu. Pri lymfóme môže byť veľmi vysoká a dokonca prognosticky významná.

Možno stanoviť aj **nádorové markery**. *Dr. Lapsina* však poukazuje na to, že v súčasnosti dostupné markery sú vhodnejšie na skrining u klinicky zdravých psov a na monitorovanie progresie ochorenia. Zdôrazníme význam tymidínkinázy a nukleozómov. Tymidínkináza sa

v zvýšenom množstve zisťuje počas bunkovej proliferácie. Je zvýšená pri lymfómoch (ale aj pri zápaloch). Je zaujímavá, pretože pri multicentrickom lymfóme u psov môže indikovať recidívu vo včasnom štádiu po/počas liečby, ešte pred klinicky rozpoznateľnou lymfadenomegáliou. Stanovenie pred začatím liečby môže byť preto užitočné pre následný monitoring. Nukleozómy sa v zvýšenej miere nachádzajú v krvi počas bunkovej smrti. Zvýšená koncentrácia u klinicky zdravého psa sa môže použiť ako prvý skrining nádoru. Je však dôležité poznamenať, že hodnotenie u psov s horúčkou alebo inými klinickými príznakmi je ťažké, pretože marker nerozlišuje medzi zápalom a neopláziou.

*Dr. Karpenstein-Klumpp* nám poskytuje rýchly a vynikajúci prehľad indikatívnych nálezov pri **sonografii brucha**. U psov s multicentrickým lymfómom často nachádza zväčšenú slezinu s ohraničenými, hypoechogénnymi oblasťami (označované ako „zožraté moľami“) a veľkými, hypoechogénnymi, okrúhlymi brušnými lymfatickými uzlinami. Lymfóm v pečeni na druhej strane zvyčajne vykazuje menej typických zmien a je často ťažké ho rozpoznať. Renálny lymfóm u mačiek sa vyznačuje renomegáliou s často nepravidelným povrchom a hypoechogénnym okrajom. Veľkobunkový lymfóm gastrointestinálneho traktu u psov a mačiek sa zvyčajne vyznačuje fokálnym, silne hypoechogénnym zhrubnutím steny s úplnou stratou vrstvenia. Asociované brušné lymfatické uzliny sú zvyčajne veľké, okrúhle a hypoechogénne. Naproti tomu malobunkový alebo črevný lymfóm s nízkym stupňom malignity, ktorý je u mačiek bežný, sa sonograficky nedá odlišiť od zápalového ochorenia čriev. Svalová vrstva čreva je často rozšírená (podobne ako pri zápalových ochoreniach) a vrstvenie je zachované. Hoci sú črevné lymfatické uzliny zväčšené a zvyčajne majú zníženú echogenicitu, chýba im klasická, výrazná hypoechogenita a zmena tvaru.

*Dr. Lapsina* zdôrazňuje, že **cytológia** je kľúčovým diagnostickým nástrojom pre diagnostiku lymfómu. Ak sa cytologicky pozoruje veľmi podobná (monomorfná) populácia lymfocytov a/alebo lymfocyty vykazujú atypiu, potom vzniká vysoké podozrenie na lymfóm.

*Prof. Dr. Rohrer Bley* v tejto súvislosti jasne odporúča **nezačínať** „diagnostickú“ liečbu glukokortikoidmi. Ďalšia diagnostika, najmä cytológia, už zvyčajne potom nemá výpovednú hodnotu.

*Dr. Lapsina* poskytuje cenné tipy k postupu **punkcie lymfatických uzlín** a prípravy kvalitného náteru, ktorý sa dá dobre posúdiť. Ak je to možné, punkcia by sa mala vykonať bez aspirácie. Tým sa zabráni nadmernej kontaminácii krvou, ako aj nadmernému obsahu buniek na sklíčku. Lymfóm má tendenciu uvoľňovať veľa buniek, ktoré ležia na sklíčku jedna na druhej. To vedie k tomu, že vzorku nie je možné adekvátne vyhodnotiť. Punkcia je často úspešná, ak sa použije len ihla bez pripojenej striekačky. Lúmen ihly by mal byť malý (napr. 22 Gauge). Materiál nanosený na jednom sklíčku sa veľmi jemne rozotrie druhým sklíčkom. Bunky lymfómu sú krehké a tlakom sa rýchlo poškodia. Potom sa už nedajú cytologicky posúdiť. Ak sú zväčšené viaceré lymfatické uzliny, odporúča sa vybrať na punkciu preskapulárne alebo popliteálne lymfatické uzliny. Mandibulárne lymfatické uzliny sú často ovplyvnené infekciami v ústnej dutine, čo môže sťažovať diagnostiku. Okrem toho sa pri odbere vzoriek často zamieňajú so slinnou žľazou.

Po cytológii môže nasledovať **imunofenotypizácia** pomocou prietokovej cytometrie alebo **PARR** (PCR for antigen receptor rearrangement). *Dr. Lapsina* vysvetľuje, čo to je a na čo sa tieto postupy používajú. PARR je PCR, ktorá skúma, či prítomné lymfocyty patria do spoločného klonu, alebo sú rôzneho pôvodu. Poskytuje odpoveď áno/nie na otázku, či ide vo vyšetrovanom materiáli o lymfóm, a preto sa používa predovšetkým vtedy, keď cytológia nie je jednoznačná. PARR je metóda, pri ktorej možno použiť akýkoľvek materiál vrátane predtým zafarbených buniek na podložnom sklíčku. Na rozdiel od imunofenotypizácie pomocou prietokovej cytometrie však nie je možné určiť subtyp, čo je relevantný test pre ďalšiu klasifikáciu a prognózu. Prietoková cytometria si vyžaduje čerstvý, tekutý materiál. Vhodné vzorky zahŕňajú krv a bunkové aspiráty v roztoku 0,9 % NaCl a pacientovho séra (pomer 50:50). Alternatívne sa

robí imunohistochemické vyšetrenie z biopsií. Tento variant je najspoľahlivejší, ale vyžaduje viac času a je invazívnejší z hľadiska odberu vzoriek.

Účastníci sa teraz zaujímajú o názory odborníkov na staging. *Dr. Schmidt* informuje, že multicentrický lymfóm psov sa delí na päť štádií. Väčšina psov s multicentrickým lymfómom je prezentovaná v štádiu 3 (generalizované postihnutie periférnych lymfatických uzlín) alebo 4 (zmenená aj pečeň a slezina). Je zaujímavé, že medzi týmito dvoma štádiami nie je žiadny prognostický rozdiel. V prípade typických sonografických nálezov (napr. slezina prežratá moľami) *Dr. Schmidt* zvyčajne netrvá na cytologickom vyšetrení sleziny a pečene. Vždy však odporúča kompletné hematologické vyšetrenie vrátane posúdenia čerstvého krvného náteru. Ak je prítomných veľa veľkých a/alebo atypických lymfocytov, je pravdepodobné štádium 5 (postihnutie kostnej drene). Prognóza je potom horšia. Dôležité sú aj klinické subštádiá: a) klinicky dobrý celkový stav a b) klinicky chorý (napr. zvracanie, PU/PD, úbytok hmotnosti). Prognóza je výrazne lepšia v subštádiu a). *Prof. Dr. Rohrer Bley* upozorňuje, že situácia je trochu odlišná u mačiek s nosovým lymfómom.

Nazálny lymfóm je lokalizované ochorenie, ktoré možno liečiť rádioterapiou. Akékoľvek systémové postihnutie by sa malo vopred vylúčiť dôkladným stanovením štádia (röntgen hrudníka, ultrazvuk obličiek a brušných lymfatických uzlín, cytológia zo zmenených lymfatických uzlín a z pečene a sleziny).

*Dr. Karpenstein-Klumpp* upokojuje ohľadom punkcií vnútorných orgánov pod ultrazvukovým dohľadom. Nie je to také ťažké. Najmä slezina je ľahko dostupná. Optimálna technika je technika šijacej ihly (tam a späť, nie vejárovito) bez aspirácie. U mnohých pacientov je punkcia úspešná bez komplikácií aj bez sedácie. Toto by sa však malo rozhodnúť na základe individuálneho posúdenia pacienta, vlastných odborných znalostí a orgánu, ktorý sa má punktovať.

**Liečba** závisí od typu lymfómu. Dôraz sa kladie na medikamentóznú liečbu. Niektoré typy lymfómov, ako napríklad nosový lymfóm u mačiek, sa dajú účinne liečiť rádioterapiou (za

predpokladu, že sú skutočne obmedzené na nosovú dutinu). Chirurgické možnosti sú obmedzené. Chirurgický zákrok sa môže použiť pri jednotlivých kožných uzlíkoch, jednotlivu postihnutých lymfatických uzlinách a na odstránenie ilea pri črevnom lymfóme, ale vždy je sprevádzaný farmakoterapiou. Najmä v prípade renálneho lymfómu u mačiek je dôležité upozorniť, že ide o bilaterálne ochorenie. Jednostranné odstránenie jednej obličky je zbytočné.

*Dr. Schmidt* odporúča poskytnúť majiteľom domácich zvierat podrobné informácie o vedľajších účinkoch a rizikách, ale bez vyvolávania zbytočných obáv. Keďže termín „chemoterapia“ často vyvoláva falošné asociácie, radšej ju označuje ako „medikamentóznou liečbu rakoviny“. V zásade uvádza nasledujúcu prognózu pre veľkobunkový multicentrický lymfóm u psov podstupujúcich chemoterapiu: 50 % liečených psov s B-bunkovým lymfómom žije aj po 12 mesiacoch a v prípade T-bunkového lymfómu po 7 - 8 mesiacoch. Je dôležité poznamenať, že ide o štatistické hodnoty. V jednotlivých prípadoch je možné dosiahnuť dlhú dobu prežitia, niekedy dokonca niekoľko rokov. Vyliečenie je možné, ale zriedkavé. Použitie samotných glukokortikoidov je paliatívne a polovica psov uhynie do 2 – 3 mesiacov.

Celý cyklus chemoterapie zvyčajne trvá 4 – 5 mesiacov. Väčšina protokolov zahŕňa doxorubicín, vinkristín, cyklofosamid a prednizolón (tzv. protokol CHOP). Pri T-bunkových lymfómoch sa často volí protokol obsahujúci lomustín (bežne označovaný ako LOPP). U mačiek sa často používa iba vinkristín, cyklofosamid a prednizolón (COP). Účinné látky sú vybrané tak, aby sa striedali skupiny látok s rôznymi mechanizmami účinku, aby sa dosiahlo čo najširšie spektrum účinku.

Doxorubicín a vinkristín sa musia podávať intravenózne, zatiaľ čo cyklofosamid, lomustín a prednizolón sú dostupné ako perorálne lieky. Často potrebné delenie tabliet je však problematické, pretože nové právne predpisy sťažujú poskytovanie dávok prispôbených veterinárnej medicíne. Čistá „tabletová chemoterapia“ je zvyčajne menej účinná, pretože

chýbajú dôležité účinné látky, ako je doxorubicín a vinkristín. Výnimkou je určite maloobunkový črevný lymfóm u mačiek.

Medzi možné vedľajšie účinky patrí strata apetítu, vracanie, hnačka a sekundárne infekcie spôsobené imunopresiou (leukopénia vyvolaná chemoterapiou). Okrem toho môže dôjsť k poškodeniu tkaniva v okolí žilového prístupu, ak sa chemoterapeutikum neaplikuje správne. Zvláštnosťou doxorubicínu je, že môže byť kardiotoxický. Nemal by sa používať u pacientov s anamnézou srdcových ochorení. Mnohé chemoterapeutiká (napr. vinkristín, doxorubicín) sú kontraindikované u pacientov s MDR1 defektom.

Musí byť zaručená bezpečnosť personálu, ktorý manipuluje s chemoterapeutikami. Chemoterapeutické lieky sa môžu pripravovať na podávanie iba na špeciálnom pracovnom stole s odsávaním. Prípadne si ich možno objednať v niektorých lekárnach, ktoré ich dodávajú v uzavretom systéme. Je dôležité vzdelávať personál aj majiteľov zvierat o správnej manipulácii s chemoterapeutickými liekmi. Tieto látky sa môžu vylučovať močom, stolicou a slinami. Nie je však jasné, do akej miery predstavujú zdravotné riziko pre ľudí a zvieratá, ktoré s nimi prichádzajú do kontaktu. Osobitnú pozornosť treba venovať tehotným ženám a malým deťom. So vzorkami krvi odobratými krátko po chemoterapii by sa malo zaobchádzať opatrne.

*Dr. Rohrer Bley* vysvetľuje, že zvláštnosťou lymfómu je jeho citlivosť na ožarovanie. Avšak kvôli jeho často generalizovanému prejavu a/alebo intratorakálnej alebo intraabdominálnej lokalizácii nie je rádioterapia často uskutočniteľná. Dobré výsledky sa dosiahli rádioterapiou nosového lymfómu u mačiek. Klasický protokol zahŕňa 10 rádioterapií počas dvoch týždňov. Klinické zlepšenie nastáva veľmi rýchlo, s mediánom prežitia 2 – 3 roky. Predpokladá sa však, že u jednej tretiny pacientov sa neskôr vyvinie systémové ochorenie. Ďalšou oblasťou použitia rádioterapie je kožný lymfóm, pokiaľ sú solitárne kožné lézie zistené dostatočne včas, skôr ako dôjde k rozsiahlemu rozšíreniu a/alebo ak je lézia obmedzená na ústnu dutinu.

Pokiaľ ide o monitorovanie, *Prof. Dr. Rohrer Bley* uvádza, že od neho zväčša upúšťa. Namiesto toho svojich klientov upozorňuje na možné príznaky, aby boli pacienti okamžite predvedení, hneď ako sa objaví nová progresia. *Dr. Schmidt* odporúča pravidelne vážiť mačky a priniesť ich na vyšetrenie, ak spozorujú výrazný úbytok hmotnosti. *Dr. Karpenstein-Klumpp* rada vychádza v ústrety potrebám majiteľov domácich zvierat. Mnohí žiadajú pravidelné návštevy u veterinára a

niektorí tiež žiadajú ultrazvukové vyšetrenie svojich zvierat. Túto túžbu po pravidelnom monitorovaní zo strany majiteľov domácich zvierat potvrdzuje aj *Dr. Schmidt*. *Dr. Lapsina* v tejto súvislosti poukazuje na potenciálne prínosy menších (napr. hyperglobulinémia, hyperkalcémia, LDH) a väčších (napr. tymidínkináza) nádorových markerov.

*Dr. Jennifer von Luckner*