

Intestinalni T-celični limfomi:

klinične značilnosti in odgovor na zdravljenje

Barbara Jezeršek Novaković

Povzetek

Intestinalni T-celični limfomi so redki, vendar je njihov klinični potek zelo agresiven, zato jih navadno odkrijemo šele v napredovalem stadiju. Pogosto se bolezen najprej pokaže kot zapora ali predrtje črevesja. Ti limfomi se slabo odzivajo na standardno protilimfomsko zdravljenje. Ker smo želeli zbrati dodatne informacije o tej dokaj redki bolezni, smo izvedli retrospektivno raziskavo o kliničnih značilnostih in odgovoru na zdravljenje pri bolnikih z intestinalnimi T-celičnimi limfomi, pri katerih je bila postavljena diagnoza med februarjem 1996 in novembrom 2004. Iz baze podatkov Oddelka za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana smo identificirali 15 bolnikov. Anamnestične podatke in podatke o kliničnem pregledu, rezultatih preiskav za zamejitev bolezni, vrsti zdravljenja in izhodu bolezni smo dobili iz popisov bolezni. Deset bolnikov je imelo T-celični limfom povezan z enteropatijo (EATL) (67 %) in 5 bolnikov periferni T-celični limfom (PTCL) (33 %). Pri 11 bolnikih je bilo prvo zdravljenje kirurško; pri 8 je bil potreben nujen kirurški poseg in samo pri 3 bolnikih je bilo ob posegu možno odstraniti vse vidne bolezenske spremembe. V nadaljevanju je bilo vseh 15 bolnikov zdravljenih s kemoterapijo (večinoma s shemo CHOP). Od tega je bilo 6 bolnikov v sklopu prvega zdravljenja obsevanih na lokalizacije limfoma. Popoln odgovor na zdravljenje smo dosegli pri 6 bolnikih (40 %), z mediano trajanja odgovora 5,3 meseca (razpon od 2 do 12 mesecev), stagnacijo bolezni pri 3 bolnikih (20 %), do napredovanja bolezni pa je prišlo pri 6 bolnikih (40 %). Odgovor na zdravljenje je bil boljši pri bolnikih z omejeno boleznijo. Najpogostejši zapleti zdravljenja so bili predrtje tankega črevesja, zapora tankega črevesja, krvavitve iz prebavil in okužbe. Čeprav so bili nekateri bolniki zdravljeni še s terapijo drugega in tretjega reda, jih je 13 (87 %) od celotne skupine umrlo bodisi zaradi napredovanja limfoma ali zapletov zdravljenja. Delež preživelih po 1 letu je bil 33 %, po 5 letih pa le 9 %. Prognoza in standardno zdravljenje bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi sta nezadovoljiva, zelo malo bolnikov namreč preživi več kot 5 let od postavitve diagnoze. Če želimo vplivati na njihovo prognozo, je nujno izboljšati diagnostične postopke tako, da bomo bolezen odkrili prej in da bomo poiskali uspešnejše načine zdravljenja.

Uvod

Primarni limfomi prebavil predstavljajo od 5 % do 10 % vseh tumorjev v prebavilih in so najpogostejša oblika ekstrasnodalnih limfomov. Samo približno 30 % limfomov prebavil se primarno pojavi v tankem črevesju in ti se po številnih značilnostih razlikujejo od primarnih limfomov želodca. Več kot dve tretjini intestinalnih limfomov so B-celični limfomi, medtem ko so T-celični intestinalni limfomi dokaj redki. V razvrstitvi limfomov po klasifikaciji REAL so bili intestinalni

T-celični limfomi naprej razdeljeni v T-celične limfome, povezane z enteropatijo (EATL), in tiste, ki niso povezane z enteropatijo in ki jih sedaj po klasifikaciji SZO uvrščamo med periferne T-celične limfome. Intestinalni T-celični limfomi so v nasprotju z B-celičnimi pogosto multifokalni in najpogosteje prizadenejo jejunum ali proksimalni ileum (1–5).

Intestinalni T-celični limfomi imajo slabo prognozo, kajti pogosto jih odkrijemo v zelo napredovalem stadiju pri bolnikih, ki zaradi slabega splošnega stanja niso sposobni za nobeno zdravljenje. Bolniki ob diagnozi navajajo hujšanje, bolečine v trebuhu, drisko, B-simptome, pogosti so tudi zapleti, kot sta zapora ali predrtje tankega črevesja. Pogosto so potrebni nujni kirurški posegi, pa tudi nadaljnje citostatsko zdravljenje je neuspešno tako glede doseženega odgovora na zdravljenje kot tudi glede trajanja odgovora. Velik del bolnikov zaradi slabega splošnega stanja sploh ne konča načrtovanega citostatskega zdravljenja in zelo redki prenesejo načrtovano obsevalno zdravljenje (1, 6–9).

Glede na slabo prognozo bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi bi bilo nujno poiskati učinkovitejše načine zdravljenja in metode, ki bi omogočile zgodnejšo diagnozo. Poleg tega je treba natančneje preučiti značilnosti te bolezni in napovedne dejavnike, da bi tako bolje poznali to razmeroma redko bolezen, to pa bi lahko privedlo do izboljšanja prognoze bolnikov. S tem namenom smo opravili retrospektivno raziskavo, v katero je bilo vključenih 15 bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi, ki so bili napoteni na Onkološki inštitut Ljubljana med februarjem 1996 in novembrom 2004.

Bolniki in metode dela

Retrospektivna raziskava vključuje 15 bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi, pri katerih je bila postavljena diagnoza med februarjem 1996 in novembrom 2004 na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Pri bolnikih smo v skladu z merili Isaacsona ocenili, da imajo primarni intestinalni limfom (10). Anamnestične podatke in podatke o kliničnem pregledu, rezultatih preiskav za zamejitev bolezni, vrsti zdravljenja in izidu bolezni smo dobili iz popisov bolezni. Med 15 bolniki s primarnimi intestinalnimi limfomi je imelo 10 bolnikov T-celični limfom povezan z enteropatijo (EATL) (67 %) in 5 bolnikov periferni T-celični limfom (PTCL) (33 %).

Stadij bolezni smo določili v skladu z Musshoffovo modifikacijo (11) klasifikacije Ann Arbor na podlagi anamneze, telesnega pregleda, krvnih preiskav, rentgenograma prsnih organov, ultrazvočne preiskave trebuha, biopsij tankega črevesja (alternativno pri operiranih bolnikih opredelitev stadija na podlagi operacijskega zapisnika), biopsije kostnega mozga in pri nekaterih bolnikih računalniškotomografske preiskave trebuha (prsnega koša). Vse biopsijske vzorce smo revidirali, da bi potrdili diagnozo.

Enajst bolnikov je bilo zdravljenih s kirurško resekcijo, pri 8 bolnikih pa je bil zaradi predrtja ali zapore tankega črevesja potreben nujen kirurški poseg. Samo pri 3 bolnikih je bilo med posegom možno odstraniti vse vidne bolezenske spremembe. Vseh 15 bolnikov je prejelo kemoterapijo bodisi kot prvo zdravljenje (4 bolniki) ali po kirurškem zdravljenju (11 bolnikov). Bolniki so bili med raziskavo zdravljeni z različnimi citostatskimi shemami, večina shem pa je vključevala antraciklinski citostatik. CHOP je prejelo 13 bolnikov, 1 bolnik kemoterapijo po protokolu BFM in 1 bolnik kombinacijo vinkristina, bleomicina, klorambucila in steroidov. V sklopu prvega zdravljenja je bilo po koncu kemoterapije CHOP obsevanih 6 bolnikov. V sklopu druge linije zdravljenja je šest bolnikov prejelo kemoterapijo, 1 bolnik je bil zdravljen z operacijo in 1 bolnik z obsevanjem. Tretja linija zdravljenja je bila kemoterapija pri 1 bolniku in obsevanje pri 2 bolnikih. Parameteri, ki smo jih analizirali, so bili odgovor na zdravljenje v skladu z opredeljenimi merili (12), preživetje brez napredovanja bolezni, celotno preživetje in zapleti zdravljenja.

Rezultati

V skupini bolnikov so bile 3 ženske (20 %) in 12 moških (80 %). Srednja starost ob diagnozi je bila 58 let (razpon od 43 do 73 let). Med 15 bolniki jih je imelo 10 T-celični limfom povezan z enteropatijo (EATL) (67 %) in 5 periferni T-celični limfom (PTCL) (33 %). Dva bolnika z EATL sta imela od prej znano celiakijo in sta bila približno 3 mesece na brezglutenski dieti. Pri ostalih 8 bolnikih z EATL je bila diagnoza enteropatije postavljena hkrati z diagnozo limfoma. Noben bolnik s PTCL ni imel predhodne diagnoze celiakije (tabela 1).

Pri 11 od 15 bolnikov je bila diagnoza intestinalnega T-celičnega limfoma postavljena ob laparotomiji. Samo pri 3 bolnikih je bilo ob posegu možno odstraniti vse vidne bolezenske spremembe. Osem jih je potrebovalo nujen kirurški poseg: 6 bolnikov zaradi predrtja in 2 bolnika zaradi zapore tankega črevesja. Razen pri 1 bolniku s PTCL, pri katerem je prišlo do predrtja tankega črevesja, so bile vse nujne operacije potrebne pri bolnikih z EATL. Pri preostalih 4 bolnikih je bila diagnoza limfoma postavljena z biopsijami tankega črevesja ob endoskopskih posegih. Že ob postavitvi diagnoze so imeli multiple lokalizacije limfoma v tankem črevesju vsi bolniki. Po klasifikaciji Ann Arbor sta imela 2 bolnika z EATL stadij bolezni II.A, 2 bolnika stadij II.B, 3 bolniki stadij IV.A in 3 bolniki stadij IV.B. Med bolniki s PTCL sta imela 2 bolnika stadij II.A, dva stadij IV.A in 1 bolnik stadij IV.B.

Med nadaljnjim zdravljenjem je vseh 15 bolnikov prejelo kemoterapijo, kot je navedeno v poglavju Bolniki in metode dela. Pri zdravljenju smo uporabili različne citostatske sheme, 14 bolnikov je prejelo kemoterapevtsko shemo, ki je vključevala antraciklinski citostatik. Zaradi slabega splošnega stanja je 1 bolnik prejel kombinacijo vinkristina, bleomicina, klorambucila in steroidov. Osem bolnikov je prejelo vseh načrtovanih 6 krogov kemoterapije CHOP, pri 7 bolnikih pa smo morali kemoterapevtsko zdravljenje predčasno prekiniti bodisi zaradi napredovanja bolezni (6 bolnikov) bodisi zaradi obsežne krvavitve in predrtja tankega črevesja po 1. krogu sheme BFM (1 bolnik). Šest bolnikov (4 bolniki v popolnem odgovoru po CHOP in 2 bolnika v delnem odgovoru po kemoterapiji CHOP) je bilo v sklopu prvega zdravljenja

obsevanih na lokalizacije limfoma – pri vseh je bila ob koncu prvega zdravljenja dosežena popolna remisija bolezni. Dva bolnika, ki sta končala načrtovano kemoterapijo CHOP, sta nadaljevala s kemoterapijo drugega reda zaradi nezadostnega odgovora na prvo zdravljenje (stagnacija bolezni). V celoti smo dosegli popoln odgovor pri 6 bolnikih (40 %), z mediano trajanja odgovora 5,3 meseca (razpon od 2 do 12 mesecev), stagnacijo bolezni pri 3 bolnikih (20 %), do napredovanja bolezni je prišlo pri 6 bolnikih (40 %). V skupini 6 bolnikov z omejeno boleznijo (stadija I in II) je bil popoln odgovor bolezni dosežen pri 5 bolnikih (83 %), z mediano trajanja odgovora 5,8 meseca (razpon od 2 do 12 mesecev), pri 1 bolniku (17 %) pa je prišlo do napredovanja bolezni. Po drugi strani pa je kar pri 5 bolnikih (56 %) od 9 bolnikov v skupini z napredovalo boleznijo (stadija III in IV) prišlo do napredovanja bolezni, pri 3 bolnikih (33 %) je bila dosežena stagnacija bolezni in le pri 1 bolniku (11 %) je bila s prvim zdravljenjem dosežena popolna remisija limfoma, ki je trajala 3 mesece. Podrobnosti glede na histološki podtip so prikazane v tabeli 1.

	EATL (n = 10)	PTCL (n = 5)
Spol		
Ženski	2	1
Moški	8	4
Starost		
Mediana	53	65
Razpon	43–73	57–71
Znana celiakija	2 (20 %)	0
Stadij		
I, II	4 (40 %)	2 (40 %)
III, IV	6 (60 %)	3 (60 %)
Nujna operacija	7 (70 %)	1 (20 %)
Kemoterapija	10 (100 %)	5 (100 %)
CHOP	8 (80 %)	5 (100 %)
Druge	2 (20 %)	0
CR po prvem zdravljenju	5 (50 %)	1 (20 %)
Trajanje CR (mesece)		
Mediano	3	12
Razpon	2–7	
NC	2 (20 %)	1 (20 %)
PD	3 (30 %)	3 (60 %)
Umrli	8 (80 %)	5 (100 %)
Dolgotrajen CR (5 let)	1 (10 %)	0
CHOP – kombinacija citostatikov (doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, steroidi) CR – popoln odgovor EATL – z enteropatijo povezan T-celični limfom NC – stagnacija bolezni PD – napredovanje bolezni PTCL – periferni T-celični limfom		

Tabela 1. Značilnosti bolnikov in odgovor na zdravljenje.

Šest bolnikov je v sklopu druge linije zdravljenja prejelo kemoterapijo (1 bolnik CHOP, 1 bolnik COP, 2 bolnika VACPE, 1 bolnik CBVPP in 1 bolnik s ponovitvijo limfoma v OŽ CBVPP s srednjim odmerkom metotreksata), 1 bolnik je bil zdravljen z operacijo in 1 bolnik z obsevanjem. Ob drugi liniji zdravljenja je prišlo do napredovanja bolezni pri vseh

bolnikih, razen pri 2 bolnikih, ki sta prejela shemo CBVPP. Pri enem od njiju je bil dosežen popoln odgovor, vendar je po 3 mesecih prišlo do ponovitve limfoma v OŽ, zaradi česar je bila uvedena kombinacija CBVPP in srednji odmerki metotreksata. Drugi bolnik, ki je prejel kemoterapijo zaradi ponovitve limfoma v OŽ, je zaključil drugo linijo zdravljenja z obsevanjem glave in je živ, brez znakov bolezni, več kot 5 let po sekundarnem zdravljenju. Tretje linije zdravljenja sta bila deležna še 2 bolnika, ki sta bila zdravljeni z obsevanjem celotnega trebuha. Pri obeh je prišlo do napredovanja bolezni bodisi takoj ali 3 mesece po koncu obsevanja.

Zapleti zdravljenja so bili dokaj pogosti, zlasti v skupini bolnikov z EATL. Predrtje tankega črevesja smo ugotovili pri 3 bolnikih (v enem primeru je prišlo do večih predrtij, ki smo jih potrdili ob obdukciji), zaporo tankega črevesja pri 2 bolnikih, nastanek entero-enterične fistule in entero-kutane fistule pri 1 bolniku, nastanek abscesa pri 1 bolniku, krvavitve iz prebavil pri 5 bolnikih, okužbe (vključno s septicemijo) pri 3 bolnikih in drisko pri 1 bolniku (tabela 2).

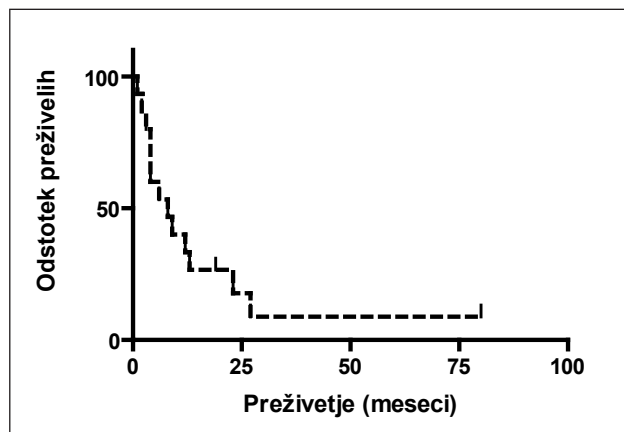
	EATL (n = 10)	PTCL (n = 5)
Simptomi, zapleti		
Krvavitev iz prebavil	3 (30 %)	2 (40 %)
Zapora črevesja	3 (30 %)	0
Predrtje	5 (50 %)	1 (20 %)
Hujšanje	5 (50 %)	1 (20 %)
Bolečina v trebuhu	10 (100 %)	2 (40 %)
Driska	7 (70 %)	2 (40 %)
Vročina	5 (50 %)	1 (20 %)
Lokalizacije limfoma ob diagnozi		
Multiple	10 (100 %)	5 (100 %)
Tanko črevo	10 (100 %)	5 (100 %)
Debelo črevo	2 (20 %)	1 (20 %)
Želodec	4 (40 %)	3 (60 %)
Zunajčrevesne	6 (60 %)	3 (60 %)
EATL – z enteropatijo povezan T-celični limfom		
PTCL – periferni T-celični limfom		

Tabela 2. Simptomi, zapleti, lokalizacije limfoma ob diagnozi.

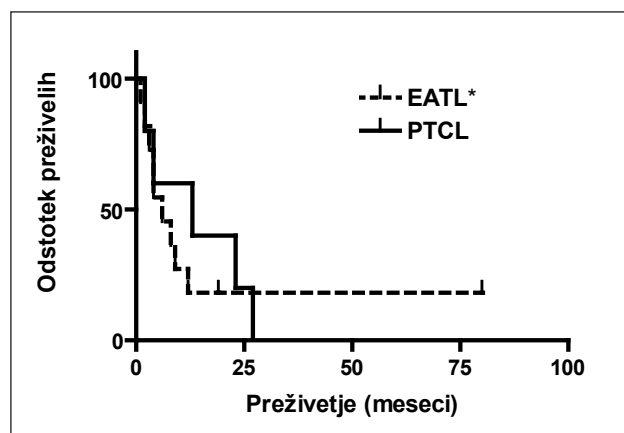
Trinajst bolnikov (87 %) iz izbrane skupine je umrlo. Mediano preživetje v skupini umrlih je bilo 6 mesecev (razpon od 1 do 27 mesecev) (slika 1). Pri vseh bolnikih je bil vzrok smrti napredovanje bolezni, izjema je bil le 1 bolnik, ki je po prvem krogu zdravljenja BFM umrl zaradi obsežne krvavitve in predrtja tankega črevesja. V skupini bolnikov z EATL je umrlo 8 bolnikov od 10, njihovo mediano preživetje pa je bilo 5 mesecev (razpon od 1 do 12 mesecev). V skupini bolnikov s PTCL so umrli vsi bolniki, njihovo mediano preživetje je bilo 13 mesecev (razpon od 2 do 27 mesecev). Razlika med skupinama ni bila statistično značilna ($p = 0,69$) (slika 2). Glede na razširjenost bolezni je bilo mediano preživetje bolnikov z omejeno boleznijo 9 mesecev (razpon od 4 do 23 mesecev), pri bolnikih z napredovalo boleznijo pa 4 mesece (razpon od 1 do 27 mesecev). Tudi v tem primeru razlika ni bila statistično značilna.

Dva bolnika sta bila živa 19 mesecev in 80 mesecev po postavitvi diagnoze, prva bolnica na zdravljenju druge ponovitve

bolezni (ponovitev v OŽ), drugi bolnik pa je brez znakov bolezni 66 mesecev po koncu druge linije zdravljenja (tudi v tem primeru ponovitve v OŽ). Delež preživelih po 1 letu je bil 33 %, po 5 letih pa le 9 %.



Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi. Deset bolnikov je imelo EATL in pet bolnikov PTCL.



Slika 2. Krivulji preživetja glede na histološki podtip intestinalnih T-celičnih limfomov (EATL in PTCL). *Dva bolnika z EATL sta bila živa 19 mesecev in 80 mesecev po postavitvi diagnoze.

Razprava

Raziskava prikazuje klinični potek bolezni pri 15 bolnikih z intestinalnimi T-celičnimi limfomi, med katerimi sta imeli dve tretjini bolnikov EATL in ena tretjina PTCL. Razporeditev histoloških podtipov je bila podobna kot v raziskavi Dauma s sodelavci, ki je v skupini 35 bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi ugotovil EATL pri 80 % bolnikov (1). Tudi mediana starost bolnikov v naši raziskavi je bila primerljiva s poročili nekaterih avtorjev (1, 13, 14), vendar nekoliko višja kot v raziskavah Kima s sodelavci in Galeove s sodelavci (15, 16). Bolniki s PTCL so bili ob postavitvi diagnoze starejši, vendar razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,09$). Pri obeh podtipih T-celičnih intestinalnih limfomov so prevladovali moški (80 %), podobno kot v raziskavi Pellatta s sodelavci in Galeove s sodelavci (13, 16), vendar v nasprotju z izsledki treh drugih raziskav (1, 14, 15).

Samo pri dveh bolnikih z EATL je bila diagnoza celiakije postavljena že pred pojavom limfoma, pri ostalih 8 bolnikih pa glutenska enteropatija ni bila odkrita vse do postavitve diagnoze limfoma. Delež bolnikov z znano celiakijo je bil zato zelo majhen v primerjavi s 66 % bolnikov s predhodno diagnozo celiakije v raziskavi Dauma in sodelavcev (1), a kljub temu primerljiv s 26 % in 35 % bolnikov z znano celiakijo, o katerih poročata dve drugi raziskavi (13, 16). Majhen delež bolnikov z znano celiakijo lahko razloži tudi podatek, da je bila kar pri 73 % bolnikov diagnoza limfoma potrjena ob laparotomiji, samo pri preostalih 4 bolnikih pa z endoskopskimi postopki in biopsijami tankega črevesja.

Poleg tega so bile težave, ki so jih navajali bolniki ob diagnozi limfoma, dokaj neznačilne – bolečine v trebuhu in driska so bili med najpogostejšimi zlasti v skupini bolnikov z EATL. Hujšanje in vročino je navajala približno polovica bolnikov, spet pogosteje v skupini z EATL. Pogosti so bili tudi začetni zapleti, saj je kar pri 50 % bolnikov z EATL nastopilo predrtje tankega črevesja in pri 30 % zapora črevesja ali krvavitve iz prebavil. Zapleti so bili redkejši pri bolnikih s PTCL, razen krvavitve iz prebavil. V celoti je nujen kirurški poseg potrebovalo 7 od 10 bolnikov z EATL in 1 od 5 bolnikov s PTCL. Pogostost začetnih zapletov in prevladujočih simptomov bolezni je povsem primerljiva tudi v raziskavah Dauma s sodelavci in Galeove s sodelavci (1, 16).

Če izznamemo raziskavi Kima s sodelavci in Lopez-Guillerma s sodelavci (14, 15), je naša raziskava zajela večji delež bolnikov z napredovalo boleznijo, kot navajajo drugi (1, 13, 16). Pri vseh naših bolnikih so bile že ob postavitvi diagnoze potrjene številne lokalizacije limfoma. Čeprav je bila makroskopsko radikalna operacija izvedljiva le pri treh bolnikih, smo pozneje vse bolnike zdravili s kemoterapijo. V ostalih raziskavah pa je bil delež bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo, v razponu od 66 % (1), 77 % (16), 86 % (15), 87 % (13) do 96 % (14), vendar ni nikoli dosegel 100 %.

Rezultati naše raziskave so nas kljub agresivnemu pristopu v prvem zdravljenju razočarali, saj smo popolno remisijo dosegli le pri 40 % bolnikov, ne glede na histološki podtip limfoma. Odgovor na zdravljenje je bil boljši v skupini bolnikov z EATL (50 % popolnih odgovorov) kot v skupini s PTCL (20 % popolnih odgovorov, tj. 1 bolnik). Vsi bolniki, pri katerih je bila dosežena popolna remisija, so bili zdravljeni s kombinacijo kemoterapije CHOP in obsevanja lokalizacij limfoma. Pri vseh bolnikih je pozneje prišlo do ponovitve bolezni in remisija je bila zelo kratka – mediana 5,3 meseca (razpon od 2 do 12 mesecev) v celotni skupini in celo krajša v skupini bolnikov z EATL – mediana 3 mesece (razpon od 2 do 7 mesecev). Edini bolnik s PTCL pa je ostal brez znakov bolezni 12 mesecev. Podatki drugih raziskav so primerljivi. Galeova s sodelavci na primer poroča o 58-odstotnem odgovoru (41 % popolnih odgovorov), pri čemer je bila mediana trajanja odgovora 6 mesecev. Pri 21 % bolnikov so dosegli dolgotrajno prvo remisijo (16). Razporeditev popolnih odgovorov v naši raziskavi je bila različna glede na razširjenost bolezni – pri bolnikih z omejeno boleznijo smo popolni odgovor dosegli v 83 %, v primeru napredovale bolezni pa le pri 1 bolniku (11 %). Daum s sodelavci poroča o 35 % bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi v popolni remisiji po potencialno kurativnem zdravljenju (CHOP z resekcijo ali brez nje), vendar so bili vsi popolni odgovori doseženi pri bolnikih z omejeno boleznijo. Nihče iz skupine z napredovalo boleznijo ni dosegel

popolnega odgovora, v tej skupini tudi nihče ni bil obsevan, večinoma na račun zgodnjih smrti. Pri bolnikih v popolnem odgovoru pa je bilo mediano trajanje odgovora v primerjavi z našimi rezultati precej daljše (mediana 28 mesecev, razpon od 17 do 39 mesecev), 33 % jih je doseglo tudi dolgotrajno prvo remisijo (1). V raziskavah Lopez-Guillerma s sodelavci in Pellatta s sodelavci je popolno remisijo bolezni doseglo 27 % bolnikov (mediano trajanje 20 mesecev) in 41 % bolnikov (13, 14).

Izid zdravljenja ponovitev je bil celo slabši, saj je bil le pri dveh bolnikih dosežen popoln odgovor. Pri 1 bolniku je bil odgovor dolgotrajen, saj je trajal več kot 5 let po koncu drugega zdravljenja, pri drugem bolniku je odgovor trajal le 3 mesece. O podobno slabem odzivu na zdravljenje ponovitev poročata tudi dve večji raziskavi (1, 16).

Preživetje bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi je zelo slabo. V skupini bolnikov s perifernimi T-celičnimi limfomi so imeli bolniki z intestinalnimi T-celičnimi limfomi mediano preživetje 4 mesece, medtem ko je bilo mediano preživetje celotne serije bolnikov 25 mesecev (14). Tudi v raziskavi Pellatta s sodelavci je najslabše preživetje ravno v skupini bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi (0,79 leta) (13). V raziskavi Galeove in sodelavcev je umrlo 84 % bolnikov, z medianim preživetjem 7,5 meseca, deleža preživelih po 1 in 5 letih sta bila 38,7 % in 19,7 % (16). Daum s sodelavci poroča o 28-odstotnem 2-letnem kumulativnem preživetju bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi, pri čemer niso opazili razlik med bolniki z EATL (28 %) in bolniki z limfomi, ki niso povezani z enteropatijo (29 %). Preživetje bolnikov z omejeno boleznijo (38 %) je bilo boljše kot v primerih z napredovalo boleznijo (14 %), vendar razlika ni bila statistično značilna (1). V naši raziskavi je umrlo 87 % bolnikov, z medianim preživetjem 6 mesecev. Vsi bolniki so umrli zaradi napredovanja bolezni, razen bolnika, ki je umrl zaradi zapletov po prvem krogu kemoterapije. V skupini bolnikov z EATL je umrlo 80 % bolnikov, z medianim preživetjem 5 mesecev, medtem ko so v skupini s PTCL umrli vsi bolniki, z medianim preživetjem 13 mesecev. Glede na razširjenost bolezni je bilo mediano preživetje bolnikov z omejeno boleznijo 9 mesecev in bolnikov z napredovalo boleznijo 4 mesece.

Prognoza bolnikov z intestinalnimi T-celičnimi limfomi se v zadnjem desetletju ni izboljšala in ostaja izjemno slaba. Standardno zdravljenje s kemoterapijo CHOP delno vpliva predvsem na preživetje bolnikov z omejeno boleznijo, celotno preživetje pa ostaja nespremenjeno. Tudi agresivnejše citostatske sheme večinoma povzročajo le hujše neželene stranske učinke, ne da bi ugodno vplivale na izid zdravljenja. Glede na navedeno bo treba, če bomo želeli izboljšati prognozo bolnikov s T-celičnimi intestinalnimi limfomi, poiskati učinkovitejše zdravljenje, predvsem pa izboljšati diagnostične pristope. Morda bo biološko zdravljenje (na primer z alemtuzumabom) prispevalo k boljšemu izidu zdravljenja teh bolnikov (8).

Viri

1. Daum S, Ullrich R, Heise W, Dederke B, Foss HD, Stein H, Thiel E, Zeitz M and Riecken EO: Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: A multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 21: 2740–2746, 2003.

2. Radaszkiewicz T, Dragosics B and Bauer P: Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterol* 102: 1628–1638, 1992.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B and Gatter KC: A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84: 1361–1392, 1994.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA and Bloomfield CD: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Arlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17: 3835–3849, 1999.
5. Isaacson P, Wright D, Ralfkiaer E and Jaffe ES: Enteropathy-type T-cell lymphoma. In: World Health Organization classification of Tumors: Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Jaffe ES, Harris NL, Stein H and Vardiman JW, (eds.) IARC Press, Lyon, pp 208–209, 2001.
6. Kataoka I, Arima F, Nishimoto Y, Watanabe T, Kobayashi Y, Tamura R, Yamamoto S, Matsuno Y, Shimoda T and Tobinai K: Enteropathy-type T-cell lymphoma showing repeated small bowel rupture and refractoriness to chemotherapy; a case report. *Jpn J Clin Oncol* 32: 546–549, 2002.
7. Crump M, Gospodarowicz M and Shepherd FA: Lymphoma of the gastrointestinal tract. *Semin Oncol* 26: 324–337, 1999.
8. Woehrer S, Chott A, Drach J, Puespoek A, Hejna M, Hoffmann M and Raderer M: Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 15: 1680–1683, 2004.
9. Ruskone-Fourmestreaux A and Rambaud JC: Gastrointestinal lymphoma: prevention and treatment of early lesions. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 15: 337–354, 2001.
10. Isaacson P: Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol* 25: 1020–1029, 1994.
11. Musshoff K and Schmidt-Vollmer H: Prognosis of non-Hodgkin's lymphoma with special emphasis on the staging classification. *Z Krebsforsch* 83: 323–341, 1975.
12. Zinzani PL, Magagnoli M, Pagliani G, Bendandi M, Gherlinzoni F, Merla E, Salvucci M and Tura S: Primary intestinal lymphoma: Clinical and therapeutic features of 32 patients. *Haematologica* 82: 305–308, 1997.
13. Pellatt J, Sweetenham J, Pickering RM, Brown L and Wilkins B: A single-centre study of treatment outcomes and survival in 120 patients with peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 81: 267–272, 2002.
14. Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, Lopez A, Montalban C, Castrillo JM, Gonzalez M, Ribera JM, Brunet S, Garcia-Conde J, Fernandez de Sevilla A, Bosch F and Montserrat E: Peripheral T-cell lymphomas: Initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 9: 849–855, 1998.
15. Kim K, Kim WS, Jung CW, Im YH, Kang WK, Lee MH, Park CH, Ko YH, Ree HJ and Park K: Clinical features of peripheral T-cell lymphomas in 78 patients diagnosed according to the Revised European-American lymphoma (REAL) classification. *Eur J Cancer* 38: 75–81, 2002.
16. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW and Wright DH: Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: Clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 18: 795–803, 2000.

Seznam kratic

BFM – agresivna citostatska kombinacija za zdravljenje bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo in drugimi agresivnimi limfomi
CBVPP – kombinacija citostatikov (ciklofosamid, karmustin, etopozid, prokarbazin, steroidi)
CHOP – kombinacija citostatikov (doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, steroidi)
COP – kombinacija citostatikov (ciklofosamid, vinkristin, steroidi)
CR – popoln odgovor
OŽ – osrednje živčevje
EATL – z enteropatijo povezan T-celični limfom
NC – stagnacija bolezni
PD – napredovanje bolezni
PTCL – periferni T-celični limfom
VACPE – kombinacija citostatikov (etopozid, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, steroidi)