

## METODE LIJEČENJA MALIGNOG LIMFOMA U PASA

Tkalčević, H.<sup>1</sup>, T. Rajković<sup>1</sup> i N. Kučer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, studenti

<sup>2</sup> Klinika za unutarnje bolesti, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

.....

### SAŽETAK

*Maligni limfom česta je neoplazma hematopoetskog sustava u pasa koja nastaje kao posljedica maligne transformacije limfocita, stanica leukocitne loze odgovornih za obranu organizma. Proliferacija malignih stanica može zahvatiti bilo koji organ u kojemu postoji limfoidno tkivo (gastrointestinalni trakt, srce, središnji živčani sustav), no veću sklonost pokazuje zahvaćanju limfnih čvorova, slezene i koštane srži (Rosenthal i Macewen, 1990.). Limfom se najčešće pojavljuje u multicentričnoj formi pri čemu se redovito zapažaju povećani limfni čvorovi. Posebnu sklonost obolijevanju pokazuju bokseri, bul mastifi, baseti, buldozi, rotvajleri, zlatni retriveri i doberman s primarnom pojavom bolesti između 6. i 9. godine života (Vail i Young, 2007.). Iako je neliječen progresivna fatalna bolest, također je i bolest koja je reaktivna na terapiju.*

.....

### SISTEMSKA KEMOTERAPIJA

Bez terapije prosjek preživljavanja u pasa nakon postavljanja dijagnoze je do dva mjeseca. Uz nekoliko iznimaka, limfom u pasa smatra se sistemskom bolesti te stoga zahtijeva i sistemsku terapiju. Unatoč napretku u veterinarskoj onkologiji, sistemska se kemoterapija smatra zlatnim pravilom u liječenju malignog limfoma. Kombinirani kemoterapijski protokoli učinkovitiji su od protokola koji sadržavaju samo jedan agens, a obično se sastoje od 3 do 5 različitih lijekova (vinkristin, prednizolon, doksorubicin, ciklofosamid, citozin-arabinoza, L-asparaginaza) različita djelovanja na tumorske stanice, apliciranih peroralno i/ili venskim putem na redovitoj bazi (Vail i Young, 2007.). Načelno, protokoli se sastoje od dvije faze koje se nazivaju faza indukcije i faza održavanja. Tijekom faze indukcije intenzivna citostatska kemoterapija provodi se u redovitim intervalima tijekom relativno kratkog vremenskog okvira, pri čemu se uništavaju najotpornije stanice tumora (Fan i De Lorimier, 2005.). Otprilike 3 – 6 mjeseci nakon

početka indukcijske terapije u većine pasa dođe do relapsa ili ponovne pojave limfoma, iako se relaps može pojaviti unutar tjedana održavajuće faze ili godinama nakon postavljanja dijagnoze (Couto, 2009.). Nakon ponovne pojave limfoma pristupa se reindukciji u indukcijski protokol koji se pokazao uspješnim i pri prvotnom liječenju. Ako reindukcija ne uspije ili pas ne odgovori na inicijalnu indukciju, primjenjuju se manje konvencionalni protutumorski lijekovi ili njihove kombinacije, što se naziva rescue protokolima (Fan i De Lorimier, 2005.).

Primjer suvremenog kemoterapijskog protokola je prilagođeni protokol Klinike Wisconsin Madison (tablica 1), koji se rabi na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u Zagrebu. Protokol se sastoji od kombinacije vinkristina, prednizolona, citozin-arabinoze i doksorubicina, te traje 19 tjedana.

Tablica 1. 19-tjedni Wisconsin Madison kemoterapijski protokol za liječenje pasa oboljelih od limfoma.

Tjedan	V	P1	P2	P3	P4	C	D
1	X	X					
2			X			X	
3	X			X			
4					X		X
5							
6	X						
7						X	
8	X						
9							X
10							
11	X						
12						X	
13	X						
14							X
15							
16	X						
17						X	
18	X						
19							X

U tablici 1 prikazana je aplikacija pojedinih lijekova po tjednima. Vinkristin (V) se daje intravenski u dozi od 0,5 do 0,7 mg/m<sup>2</sup>. Prednizolon (P1) se daje samo prva četiri tjedna, s tim da se doza svaki tjedan smanjuje za 0,5 mg te u četvrtom tjednu (P4) iznosi 0,5 mg/kg. Citozin-arabinoza (C) uvodi se u drugom tjednu te se aplicira potkožno, uzastopno dva dana 150 mg/m<sup>2</sup>. Doksorubicin (D) se daje intravenski u dozi od 30 mg/m<sup>2</sup> svaka tri tjedna u pet ciklusa.

Kemoterapija može produljiti život oboljelom psu za 6 – 10 mjeseci, uz zadovoljavajuću kvalitetu života (Ogilvie i Moore, 2006.). Generalno, citostatski lijekovi su više toksični za tumorske nego za zdrave stanice, no ipak postoje nuspojave koje su izazvane kemoterapijom. Toksičnost uzrokovana kemoterapijom česta je u tkivima koja se obnavljaju i obično je povezana s dozom lijeka. Tako se zbog mijelosupresivnog djelovanja doksorubicina i vinkristina na koštanu srž pojavljuju promjene u krvnoj slici, no većina se pasa oporavi unutar nekoliko dana. Također, može se pojaviti smanjeni apetit, mučnina, proljev i povraćanje, no te se nuspojave mogu uspješno simpto-

matski rješavati. Kardiotsičnost se pojavljuje kao problem u kemoterapiji s doksorubicinom. Akutna kardiotsičnost povezuje se s prenaglom aplikacijom doksorubicina. Iako su aritmije samoograničavajuće, može doći do kolapsa. Kronična kardiotsičnost povezana je s kumulativnim učincima doksorubicina ([www.expertconsultbook.com](http://www.expertconsultbook.com), 2010.).

## OSTALE METODE LIJEČENJA

U provođenju terapije malignog limfoma može se pristupiti kirurškom liječenju, autološnom presađivanju koštane srži, radijacijskoj terapiji te imunoterapiji iako se i u tim slučajevima preporučuje kemoterapija.

Kirurške metode mogu se primjenjivati kao primarna terapija uklanjanja malignog limfoma. Ako tumor svojom veličinom potiskuje vitalne organe, opcije liječenja uključuju kirurgiju zajedno s kemoterapijom (Moldovanu i sur., 1966.). Razvije li se fatalna mijelotoksikoza, transplantacija koštane srži omogućuje agresivniju primjenu kemoterapije i radijacijske terapije (Rosenthal i Macewen, 1990). Iako transplantati mogu pružiti učinkovitu alternativnu opciju liječenja u psa s malignim limfomom, visoki troškovi ograničavaju njihovu širu primjenu. Radijacijska terapija ili radioterapija cijeloga ili pola tijela, sama ili zajedno s kemoterapijom, može kontrolirati rezidualne stanice tumora te je u kombinaciji s kemoterapijom pokazala dobre rezultate (Williams i sur., 2004.).

Liječenje limfoma u pasa smatra se jednim od najuspješnijih terapija tumora, koju većina pasa dobro podnosi. Rano postavljanje dijagnoze, uz adekvatne protokole, jamči učinkovit menadžment bolesti.

## LITERATURA

COUTO, C. G. (2009): ONCOLOGY. U: NELSON, R. W., C. G. COUTO: Small Animal Internal Medicine, 4th Edition, Mosby Elsevier Missouri, 1153-1185.

FAN, T. M., L. P. DE LORIMIER (2005): Treating lymphoma in dogs and cats. *Veterinary medicine*, 4, 285-294.

MOLDOVANU, G., M. FRIEDMAN, D. G. MILLER (1966): Treatment of canine malignant lymphoma with surgery and chemotherapy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 148, 153-156.

OGILVIE, G. K., A. S., MOORE (2006): Managing the Canine Cancer Patient. Ohio, Veterinary Learning System.

ROSENTHAL, R. C., E. G. MACEWEN (1990): Treatment of lymphoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196, 774-781.

VAIL, D. M., K. M. YOUNG (2007): Canine lymphoma and lymphoid leukemia. U: Withrow, S. J., D. M. Vail: Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology, 4th Edition, Saunders Elsevier, St. Louis, 699-769.

WILLIAMS, L. E., J. L. JOHNSON, M. L. HAUCK, D. M. RUSLANDER, G. S. PRICE, D. E. THRALL (2004): Chemotherapy Followed by Half-Body Radiation Therapy for Canine Lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 703-709.