

PRIMÁRY MEDIÁSTINÁLNY VEŠKOBUNKOVÝ B-LYMFOM: KLINICKO-PATOLOGICKÁ ANALÝZA 6 PRIPADOV

PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA: CLINICO-PATHOLOGICAL ANALYSIS OF 6 CASES

GUMANEIK J., PLANK L.*, DOLEŽEL L., HAMŽIK, J.**

PATOLOGICKO-ANATOMICKÉ ODDELENIE ÚSTAVU TUBERKULOZY, PŤUCNYCH CHOROB

A HRUDNIKOVEJ CHIRURGIE VO V. HAGOCH

* ÚSTAV PATOLOGICKEJ ANATOMIE JESSENIOVEJ LEKARSKEJ FAKULTY UNIVERZITY KOMENSKÉHO

A MARTINSKEJ FAKULTNEJ NEMOCNICE V MARTINE

KONZULTAČNÉ CENTRUM BIOPTICKEJ DIAGNOSTIKY OCHORENÍ KRVOTVORBY MFN A JLF UK

V MARTINE

** CENTRUM HRUDNIKOVEJ CHIRURGIE ÚSTAVU TUBERKULOZY, PŤUCNYCH CHOROB A HRUDNIKOVEJ CHIRURGIE VO V. HAGOCH

Súhrn: Východiská: Primárny mediastinálny veľkobunkový B-lymfóm (PMVBL) bol nedávno identifikovaný ako samostatná klinická jednotka. Typ štúdie a súbor: Zo súboru pacientov operovaných vo Vyšných Hájoch v 7.5 ročnom intervale sme vybrali 6 prípadov PMBVL, v ktorých sme analyzovali ich klinické a morfológické parametre. Metódy a výsledky: V súbore boli 4 pacienti ženského a 2 mužského pohlavia, vo veku 17-44 rokov. Všetky prípady sa vyznačovali morfológicky difúznym rastom, rôznym stupňom fibrotizácie a bunkami vzhľadu stredne veľkých až veľkých blastov, ktoré boli imunohistochemicky B-pôvodu. V čase prezentácie dominovali známky nádoru lokálne obmedzeného s infiltráciou pľúc (n=5), s infiltráciou hrudnej steny (n=2) a pleury (n=2). Ani počas recidív u dvoch pacientov nedošlo k extratorakálnej propagácii. Štyria pacienti boli v I.-II. štádiu, dvaja v IV. štádiu. V žiadnom z prípadov nebola zistená infiltrácia kostnej drene, pečene, sleziny, periférnych uzlín a známky leukemizácie. Dvaja pacienti zomreli, u troch bola dosiahnutá kompletná a u jedného neúplná remisia nádorového ochorenia. Závěry: Aj keď REAL/SZO klasifikácia zaraďuje PMVBL spolu s morfológicky podobnými primárne nodálnymi lymfómami do spoločnej kategórie difúzných veľkobunkových B-lymfómov, PMVBL sa od nodálnych foriem odlišuje klinickou manifestáciou a črtami propagácie.

Kľúčové slová: Non-Hodgkinov lymfóm, veľkobunkový B-lymfóm, primárny lymfóm mediastína, primárny týmusový lymfóm

Summary: Backgrounds: Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBL) was recently identified as a separate clinical entity. Design and Subjects: By a review of the patients operated in Vyšné Hágy during last 7.5 years, six PMLBL cases were selected to correlate their clinical and morphological data. Methods and Results: 4 female and 2 male patients were at age 17-44 years. All the cases showed morphologically diffuse growth patterns associated with different fibrosis degree. Tumor cells were represented by medium-sized up to large blasts being immunohistochemically of B-cell type. At the presentation, the features of a locally limited tumor with lung (n=5), chest wall (n=2) and pleura infiltration (n=2) dominated. The extrathoracic manifestation was not present even during recidives in 2 patients. Four patients were in stage I-II., two in stage IV. Neither infiltration of the bone marrow, liver, spleen, peripheral lymph nodes, nor leukemisation was observed in any of the cases. Two patients died, in three cases a complete and in one an incomplete remission was reached. Conclusions: Although REAL/WHO classification includes PMLBL together with morphologically similar primary nodal lymphomas into the common category of diffuse large B-cell lymphomas, in contrast to nodal cases PMLBL shows different biological manifestation and spread patterns.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, large B-cell lymphoma, primary mediastinal lymphoma, primary thymic lymphoma

Úvod

Mediastínium je relatívne zriedka miestom vzniku tak primárnych nádorov, ako aj sekundárnej metastatickej manifestácie iných nádorových ochorení. Frekvencia ich výskytu sa uvádza v intervale 0.5-3% všetkých nádorov (17). Medzi najčastejšie zhubné nádory tejto lokalizácie patria lymfómy, z ktorých sa tu vyskytujú nádory klasifikované podľa SZO klasifikácie ako Hodgkinove lymfómy, non-Hodgkinove lymfómy (ďalej NHL) zo zrelých buniek a NHL z prekursorových buniek typu lymfoblastómov, resp. akútnych lymfoblastových leukémií /ďalej ALL/ (8, 9, 12, 13). Väčšinou sú súčasťou systémového ochorenia, ale od začiatku 80. rokov sú známe aj také NHL, ktoré

spĺňajú kritériá primárneho mediastinálneho (resp. týmusového) lymfómu (15). Tieto nádory majú povahu difúzných vysokomaligných (veľkobunkových) B-NHL, ktoré Kielska klasifikácia priradzovala k centroblastómom, resp. imunoblastómom (14).

Tieto lymfómy sú však odlišné od podobných primárne nodálnych sčasti morfológicky, ale najmä biologicky. Morfológia ovplyvnila aj ich názvoslovie, keď boli označované ako primárny mediastinálny veľkobunkový lymfóm z jasných buniek alebo so sklerózou, či mediastinálny veľkobunkový B-lymfóm (16, 18). Biologicky sa od izomorfných nodálnych NHL líšia nižším vekom postihnutých pacientov, prvotnou klinickou

manifestáciou v týmuse, ako aj črtami propagácie a generalizácie. Preto REAL- aj SZO klasifikácia považuje tieto nádory za variant difúzneho veľkobunkového B-lymfómu, nazvaný primárny mediastinálny veľkobunkový B-lymfóm (ďalej PMVBL - 8, 9, 12, 13). V kontraste k prevahy T-fenotypu lymfoblastových NHL týmusu tieto nádory vznikajú zrejme klonálnou proliferáciou natívnych B-buniek drene týmusu (2, 23). Tieto nádory patria medzi pomerne zriedkavé, lebo tvoria pri-bližne 6% všetkých NHL, resp. približne 2.4% všetkých difúzných veľkobunkových B-lymfómov (5, 21).

Cieľ práce

Keďže v českom a slovenskom písomníctve problematika PMVBL nebola podrobnejšie analyzovaná, pokúsili sme sa tu sumarizovať naše skúsenosti z pohľadu klinicko-patologickej korelácie zistených údajov.

Materiál a metódy

Z biotického registra pracoviška vo Vyšných Hágoch sme vybrali všetky prípady bioticky verifikovaných NHL z obdobia 1.1.1992-30.6.1999, ktoré spĺňali nasledovné kritériá:

1. biopsia v predterapeutickú fázu klinicky verifikovaného primárneho mediastinálneho lymfómu, ktorý je morfológicky veľkobunkový a
2. dostatočné množstvo formalínového-parafínového materiálu na znovuzhodnotenie vrátane možnosti imunofenotypickej analýzy.

Pre histologickú analýzu všetkých prípadov boli použité metódy štandardného panelu biotického diagnostiky NHL - farbenie hematoxylinom-eozinom, podša Giemsa, impregnácia podša Gomoriho a PAS reakcia. Pre verifikáciu fenotypu nádorových buniek v parafínových rezoch všetkých prípadov bol použitý štandardne panel primárnych protilátok, ktoré sú identifikované v tab. č. 1. Ten bol v čase aktuálnej diagnózy v niektorých prípadoch rozšírený o dôkaz vybraných epitelových a mezenchýmových markerov s ciešom vylúčenia nádorov inej histogenézy. Polyklonálne protilátky boli vyšetrené v systéme PAP-komplexu (Dakopatts, Dánsko), monoklonálne v detekčnom systéme streptavidínového-biotínového komplexu (BioGenex, USA), a to po enzymovom natrávení, prípadne po demaskovaní antigénu v mikrovlnnej peci (podša inštrukcií výrobcu protilátky). Aj keď niektoré prípady boli už v čase diagnózy konzultované s martinským centrom, všetky prípady boli v závere štúdie posúdené všetkými tromi patológmi-autor-mi tejto štúdie.

V snahe získať relevantné klinické údaje o priebehu ochorenia a osude pacientov sme vychádzali z anamnestických údajov, predoperačných vyšetrení a operačných nálezov. Biotický materiál bol vo všetkých prípadoch získaný operačnou cestou (pracovníkmi Centra hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch). V jednom prípade išlo o limitovanú diagnostickú torakotómiu, v troch ďalších bol materiál odobraný cez parasternálnu mediastinotómiu a dvaja pacienti sa podrobili minimálnej invazívnej videotorakoskopii. Napokon sme dotazníkovou formou oslovili zainteresovaných lekárov (tab.

Tab. č. 1. Zoznam použitých primárnych protilátok

Názov	Zdroj (krajina)	Dokazovaný antigén/pozitivita
LCA	BioGenex (USA)/ Dakopatts (Dánsko)	CD45
L26	Dako	CD20
Ki-B5	ÚPA Kiel *	B-bunky
UCHL1	Dako	CD45RO
BerH2	Dako	CD30
anti-bcl-2	Dako	bcl-2-proteín
anti-kappa	BioGenex/Dako	kappa reťazec Ig
anti-lambda	BioGenex/Dako	lambda reťazec Ig

* protilátku láskavo poskytol prof. Dr.med. M. R. Parwaresch

Tab. č. 2: Otázky dotazníka o charaktere a priebehu ochorenia

- Išlo v čase diagnózy o primárny NHL mediastína?
- Aké bolo klinické štádium v čase diagnózy, prípadne počas restagingu?
- Boli prítomné známky lymfadenopatie mimo hrudníka, resp. mediastína?
- Bolo pozorované šírenie nádoru z vnútrohrodnej oblasti, akými metódami bolo verifikované a o ktoré oblasti išlo?
- Bola bioticky vyšetrená kostná dreň a s akým výsledkom?
- Boli pozorované známky leukemizácie?
- Bol/je pacient liečený, aká je odpoveď na terapiu?
- Iné údaje považované za pozoruhodné?

č. 2.). Po získaní odpovedí sme zhodnotili všetky morfológické, fenotypické a klinické parametre ochorenia.

Výsledky

V sledovanom období bolo vo Vyšných Hágoch diagnostikovaných celkovo 53 malígnych lymfómov mediastína, z toho 33 Hodgkinových a 20 NHL. Z nich požadované kritériá spĺňalo 6 prípadov, ktoré boli primárne diagnostikované ako monomorfný či polymorfný centroblastóm (2 prípady), resp. PMVBL (4 prípady).

Charakteristika pacientov súboru ukázala prevahu pacientov ženského pohlavia (n=4) nad mužským (n=2) v pomere 2:1. Priemerný vek nami sledovaných pacientov v čase diagnózy bol 28.7 rokov (pacienti vo veku od 17 do 44 rokov - vid' tab. č. 3). Morfológické črty všetkých prípadov boli podobné až totožné. Vo všetkých prípadoch sme pozorovali difúzny rast nádorového infiltrátu bez náznakov nodularity. Fibrotizácia až sklerotizácia bola prítomná v piatich prípadoch, jej intenzita bola rozdielna individuálne, aj v rôznych miestach toho istého nádoru. V zásade kolísala v spektre od nenápadného zmnoženia retikulínových vlákien cez ložiská hrubších fibróznych pruhov až po hyalinizované pruhy kolagénového väziva oddešujúce „hniezda“ nádorových buniek. Nekrózy, zväčša fokálne, boli prítomné v štyroch prípadoch. V žiadnom z prípadov sme v exciziách nádoru nepozorovali štruktúry tkaniva týmusu. Histocytologický obraz nádoru bol charakterizovaný prevahou buniek vzhľadu stredne veľkých až veľkých blastov (podobných centro- a imunoblastom), ojedinele boli primiešané disperzné veľké až obrovské blasty bizarnej morfológie. Vzhľad cytoplazmy bol rozdielny v rôznych častiach toho istého nádoru, aj individuálne. Celkovo prevládali bunky s úzkym až stredne širokým lemom tmavobazofilnej cytoplazmy a počet buniek so svetlou vodojasnou (PAS negatívnu) cytoplazmou bol individuálne rozdielny. Len v dvoch prípadoch tieto „svetlé“ bunky v histologickom obraze nádoru prevládali.

Aj fenotypické črty nádorových buniek všetkých prípadov boli vo väčšine hodnotených parametrov zhodné. Tieto boli konštantne pozitívne pri dôkaze CD45 a B-asociovaných antigénov a negatívne pri dôkaze T-asociovaného antigénu (v kontraste k primesi reaktívnych malých T-buniek) a antigénu CD30. Aj keď počet pozitívnych buniek pri dôkaze bcl-2-proteínu bol individuálne značne rozdielny, vždy presahoval hodnotu 10% nádorových buniek, takže všetky prípady boli hodnotené ako pozitívne. V piatich prípadoch sme nepozorovali expresiu cytoplazmatického Ig, len v jednom prípade bol dokázaný monotypický c-Ig typu λ šahkého reťazca v malom počte buniek nádoru.

Klinická charakteristika ochorenia jednotlivých pacientov je sumarizovaná v tab. č. 3. Vo všetkých prípadoch boli zistené požadované údaje s výnimkou neuvedenia terapie u jedného pacienta. Prvými príznakmi ochorenia boli kašeš (n=4), bolesť alebo tlak v hrudníku (n=5), ktoré boli relatívne zriedka spojené so zvýšením teploty (n=2) či nočným potením (n=1). U jedného pacienta bol ďalej zistený „syndróm hornej dutej žily“

Tab. č. 3. Sumarizácia zistených údajov o štádiu, priebehu ochorenia a osude pacientov.

Pacient č.	Pohlavie/ vek	Klinické štádium	Leukemizácia	Infiltrácia kostnej drene*	Lokálna infiltrácia	Lymfadenopatia extratorakálna	Terapia	Osud pacienta
1.	Ž/24 rokov	IV A	Sine	neprítomná	pšúc, pleury, v recidíve aj myo- a perikardu	sine	CHT, RAT, autológna TKD	exitus po 13 mes.
2.	M/29 rokov	II A	Sine	neprítomná	pšúc, hilových a mediastinálnych LU	sine	CHT, RAT	1. KR, prežíva 60 mes. od diagnózy
3.	M/44 rokov	II A	Sine	neprítomná	hrudnej steny	sine	?	exitus po 8 mes.
4.	Ž/17 rokov	IV B	Sine	neprítomná	pšúc, pleury a hrudnej steny	krčná, verifikovaná CT **	CHT, RAT	1. KR, prežíva 23 mes.
5.	Ž/34 rokov	I B	Sine	neprítomná	pšúc, primárne, aj počas recidívy	sine	CHT, RAT	KR nedosiahnutá, prežíva 19 mes.
6.	Ž/24 rokov	II A	sine	neprítomná	pšúc	sine	CHT, RAT	1. KR, prežíva 17 mes.

Skratky: M = muž, Ž = žena, LU = lymfatické uzliny, CHT = chemoterapia, RAT = radioterapia, TKD = transplantácia kostnej drene, mes. = mesiace, KR = kompletná remisia

* negatívny nález infiltrácie kostnej drene bol v prípadoch č. 1 a 3-6 overený biopticky (vyšetrenia v martinskom pracovisku) a v prípade č. 2 vyšetrením dreňového aspirátu

** priame šírenie nádoru z hrudníka - vid' textová časť

a v jednom prípade išlo o „náhodný“ nález pri vyšetrení pre alergickú reakciu typu Quinckeho edému po acylpyrín. Časový interval od prvých chorobných príznakov až do stanovenia diagnózy bol krátky v intervale troch týždňov až dvoch mesiacov. Nádorové infiltráty rôznej veľkosti a rozsahu boli identifikované zobrazovacími metódami (obr. 1. a 2.) V 5/6 prípadoch bolo už v čase diagnózy zistené lokálne šírenie nádoru z mediastína do pšúcného parenchýmu, ktoré v dvoch prípadoch viedlo aj k infiltrácii pleury mimo úsekov priamej propagácie nádoru do pšúc. Lokálne šírenie nádoru v podobe infiltrácie hrudnej steny bolo primárne verifikované pri operácii dvoch pacientov (v jednom prípade bez a v druhom so súčasnou infiltráciou pšúcného parenchýmu). Vnútrohrudné hilové a mediastinové lymfatické uzliny boli zväčšené len u jedného pacienta. U dvoch pacientov došlo napriek terapii k recidíve nádorového ochorenia, ktorá mala výlučne lokálny charakter. Recidíva sa manifestovala nádorom mediastína a pšúc, v jednom z týchto prípadov došlo k extenzii nádoru do myokardu a perikardu so sprievodným výpotkom v pleurálnej a perikardiálnej dutine. V kontraste k lokálnej agresivite neboli u našich pacientov pozorované známky extratorakálneho vzdialeného šírenia nádorového ochorenia a to ani primárne, ani počas recidívy. V žiadnom prípade súboru totiž nebola zistená infiltrácia kostnej drene alebo leukemizácia, rovnako

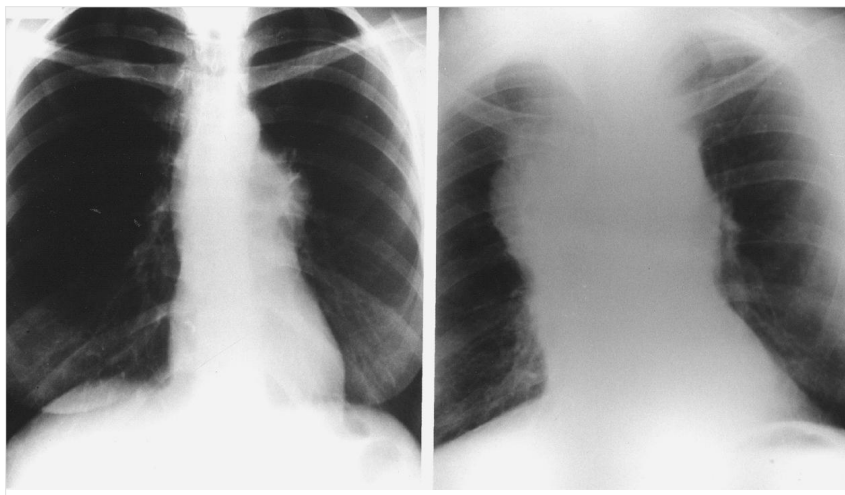
ani zväčšenie pečene a sleziny. Extratorakálna lymfadenopatia typu zväčšených krčných lymfatických uzlín bola zistená CT vyšetrením len u jedného pacienta, tu však išlo o súvislé šírenie vnútrohrudného nádoru do krčnej oblasti. Známky inej generalizácie zistené neboli.

Celkove zo šiestich pacientov súboru dvaja exitovali, z toho jeden na respiračné zlyhanie v dôsledku progresie PMBVL, druhý nebol pitvaný. Podľa zistených údajov boli pacienti liečení kombinovanou chemo- a rádioterapiou podľa príslušných protokolov, u jedného bola urobená autológna transplantácia kostnej drene. Zo štyroch prežívajúcich pacientov u troch bola dosiahnutá kompletná a u jedného nespolupracujúceho pacienta neúplná remisia nádorového ochorenia.

Diskusia

V kontraste k častejšej sekundárnej infiltrácii mediastinálneho lymfatického tkaniva pri generalizácii nodálnych NHL je primárny vznik malígneho lymfómu v týchto štruktúrach relatívne zriedkavý. Pôvod môže mať v tkanive týmusu, alebo vnútrohrudných lymfatických uzlín. Zatiažčo v uzlinách vznikajú najmä primárne mediastinálne Hodgkinove lymfómy, tak neoplastickou transformáciou lymfoidných buniek týmusu vznikajú najčastejšie lymfoblastómy, resp. ALL (20). Tieto lymfómy s klinickou prezentáciou nádoru predného mediastína sú vzhľadom k centrálnemu postaveniu týmusu v ontogenéze T-radu obvyčajne T-fenotypu (14). Vznik NHL B-pôvodu v týmuse sa považoval za nepravdepodobný, lebo len nedávno boli v dreni týmusu identifikované (fyziologicky prítomné) bunky B-pôvodu (10). Ich klonálnou transformáciou môže vzniknúť PMVBL, ktorý tak predstavuje primárny extranodálny B-NHL týmusu s prejavmi typu nádoru predného mediastína (2, 18, 22, 23). Jeho incidencia je nízka, keď napr. v Kielskom registri pripadajú približne 2 prípady PMVBL na 1000 prípadov nodálnych NHL (14). Preto aj doterajšie skúsenosti s týmto nádorom sú zatiaľ obmedzené.

Vo väčšine štúdií PMVBL, podobne ako v našej, prevládajú pacienti ženského



Obr. č. 1.: Prehľadná RTG snímka hrudníka v predozadnej projekcii - pacient č. 5
Obr. č. 2.: Prehľadná RTG snímka hrudníka v predozadnej projekcii - pacient č. 3

pohlavia a v kontraste k morfoloicky podobným nodálnym NHL ochorením sú postihnutí pacienti nižších vekových skupín, keď až 70% pacientov býva mladších než 35 rokov (11, 21). Priemerný vek pacientov nášho súboru bol 28,7 roka, čo je v zhode so stredným vekom 25-36 rokov zisteným aj vo väčších súboroch (4, 7). Nízky vek a prevažia žien, spolu s prípadmi pozorovanými počas gravidity, vedú k úvahám o možnom vzťahu PMVBL ku involúcii týmusu a zmenám jeho bunkových populácií počas tehotenstva (7).

Z pohľadu biopptickej diagnostiky tohoto nádoru možno konštatovať, že pri dostatočných skúsenostiach a diagnosticky dostatočnom materiáli je morfológia tohoto nádoru pomerne typická a pri doplnení vhodným imunoanalytickým panelom by nemala spôsobovať problémy. Histocytologicky ide totiž o pomerne uniformný obraz stredne veľkých blastov B-fenotypu, takže diferenciálno-diagnostické odlišenie iných lymfómov (či už NHL, alebo Hodgkinových) alebo nádorov inej histogenézy by nemalo byť problémom. Terminologicky, najmä v prípade neznalosti údajov, či ide o primárny mediastinálny nádor, je najvhodnejšie použiť názov difúzny veľkobunkový B-lymfóm (8, 9). Pri dobrej spolupráci patológa a zainteresovaných klinikov a z toho vyplývajúceho dôkazu o primárnej mediastinálnej lokalizácii možno potom použiť diagnostický termín PMVBL. Keďže tak naše, ale aj literárne údaje ukazujú, že fibrotizácia či hyalinizácia strômy nádoru, ako aj svetlý vzhľad cytoplazmy jeho buniek nie sú konštantnou črtou PMVBL (7, 10, 14, 20), pridanie adjektíva „sklerotizujúci“ či „svetlobunkový“ k tejto diagnóze je len deskriptívnu informáciou. Aj keď v našom súbore boli aj videotorakoskopicky získané vzorky priekazné, niekedy pri tomto spôsobe odberu materiálu môžu vzniknúť diagnostické problémy jeho zhodnotenia. Platí to pre peroperačnú aj formolovú-parafrínovú biopsiu malých, prípadne fragmentovaných či zdrtených vzoriek, najmä v prípadoch vystupňovanej fibrotizácie a sklerotickej obliterácie nádoru a pri menšej skúsenosti operujúceho chirurga. Vtedy zásadne stúpa význam imunohistochemického dôkazu B-pôvodu nádorových buniek. Pre pochopenie klinických prejavov je dôležité zdôrazniť, že PMVBL je primárnym extranodálnym ochorením a že mnohé črty jeho manifestácie, pozorované aj v našom súbore, sú podobné skôr vlastnostiam iných extranodálnych, než primárne nodálnych NHL (2). Medzi tieto črty patrí lokálne obmedzený rast bez disseminácie, prinajmenej v počiatočných štádiách choroby (11, 19). Iničiálna prezentácia PMVBL je tak obvyčajne obmedzená na vnútrohrudnú oblasť, čo aj tu, podobne ako napr. pri NHL GIT-u, umožňuje predpokladať účasť „homing“ efektu nádorových buniek (20). Preto u väčšiny pacientov v čase diagnózy prevláda nález týmusovej nádorovej masy bez periférnej lymfadenopatie. Nádor spôsobuje obvyčajne obštrukciu dýchacích ciest, kašeš, tlak na hornú dutú žilu a bolesti na hrudníku (6, 21). Kašeš bol prvým príznakom aj u štyroch našich pacientov, ale syndróm hornej dutej žily bol vyvinutý len u jedného z nich. Aj keď rast je spočiatku lokálne obmedzený, je spojený so značným potenciálom lokálnej agresivity a deštrukcie s prerastaním nádorovej masy do perikardu, pleury, pšíc, prípadne aj do sternu a hrudnej steny (6, 22, 23). Tak tomu bolo aj v našom súbore pacientov, keď už v čase diagnózy nádor infiltroval pšúca piatich pacientov, z toho súčasne u dvoch aj ďalšie úseky pleury a u jedného aj prednú hrudnú stenu, pričom u posledného nášho pacienta nádor prerastal priamo do prednej hrudnej steny bez známok postihu pšíc. Infiltrácia pleury už v čase diagnózy sa dokonca považuje prítom za negatívny prognostický znak (20). Navyše u jedného z našich pacientov nádor z hrudníka prerastal až do krčnej oblasti a infiltroval tu lymfatickú uzlinu, čo bolo

verifikované zobrazovacími metódami. Charakteristickú lokálnu agresivitu rastu podčiarkuje aj krátkosť časového intervalu od prvých príznakov až do stanovenie diagnózy aj v našom súbore, čo poukazuje na vysokomaligne biologické vlastnosti PMVBL. Tieto črty spolu so spôsobom možnej extratorakálnej generalizácie v ďalšom priebehu ochorenia ovplyvňujú ďalší osud pacienta. Spôsob disseminácie PMVBL sa však odlišuje od rysov generalizácie morfoloicky podobných primárne nodálnych lymfómov. U žiadneho z našich pacientov sme nepozorovali známky leukemizácie, infiltrácie kostnej drene, či hepatosplenomegálie, rovnako ani známky extratorakálnej lymfadenopatie (bez priameho súvisu s nádorom). Nízka frekvencia infiltrácie kostnej drene a s ňou súvisiacich komplikácií - menej než u 2% pacientov vo väčších súboroch - je tak v protiklade k častejšie pozorovanej infiltrácii kostnej drene (až v 17% prípadov) pri iných difúzných veľkobunkových NHL (5, 21). Ak vôbec dôjde k postihu vzdialených lymfatických uzlín, tak postihnuté bývajú obvyčajne len vnútrobrušné uzliny (11), čo zrejme súvisí s ďalším možným šírením tohoto nádoru. V neskorších fázach ochorenia alebo počas relapsov môže totiž dôjsť k transdiafragmatickému prestupu nádoru a k postihu ďalších extranodálnych oblastí (6). Sem patrí možná infiltrácia obličiek a nadobličiek, prípadne GIT-u, ovárií a iných orgánov (6, 20, 21). V našom súbore sme tieto komplikácie nepozorovali, aj keď tu musíme zohľadniť obmedzenosť doterajšieho časového intervalu sledovania našich pacientov. V dvoch nami sledovaných prípadoch nádorové ochorenie recidivovalo, ale recidívy boli obmedzené na vnútrohrudnú oblasť s rozšírením nádoru až do srdového svaly v jednej z nich. V časti prípadov bola u pacientov s PMVBL niektorými autormi pozorovaná aj infiltrácia mozgu, ale v porovnaní s možným (a intratekálnu profylaxiu vyžadujúcim) postihom CNS inými mediastinálnymi NHL sú tieto prípady menej časté (1, 10).

Všetky uvedené parametre ovplyvňujú hodnotu klinického štádia ochorenia. V našom súbore boli po zohľadnení primárnej prezentácie a recidívy štyria pacienti zaradení do I.-II. štádia a u dvoch bolo zistené až IV. štádium. Aj tieto naše nálezy sú porovnateľné s literárnymi údajmi z väčších súborov, podša ktorých prvé dve klinické štádiá bývajú zistené u 58-75% pacientov (1, 3, 21). Pôvodne bola prognóza pacientov s PMVBL zlá, dnes možno asi v polovici prípadov dosiahnuť dlhotrva-júcu kompletnú remisiu pri vhodnej kombinácii chemo- a rádioterapie (21). Nami analyzovaný súbor pacientov a dôzku ich sledovania nepovažujeme zatiaľ za dostatočný pre závažnejšiu výpoveď v tomto smere. Medzi všeobecne akceptované nepriaznivé prognostické znaky patrí vek pod 25 rokov, extratorakálna propagácia nádoru alebo súčasný postih viacerých extranodálnych lokalizácií už v čase diagnózy, vysoký medzi-národný prognostický index a rekurencia po terapii (1). Hoci prognosticky a úspešnosťou terapie sa PMVBL zásadne nelíši od iných difúzných veľkobunkových lymfómov B-pôvodu, jeho iničiálna klinická prezentácia a spôsob disseminácie v relapsoch či neskoršom priebehu oprávňujú považovať ho za samostatnú klinickú jednotku (5). Na túto skutočnosť sme chceli poukázať aj v predloženej štúdií, a to aj preto, že uvedený prístup je akceptovaný aj v navrhovanej klasifikácii NHL podša SZO (12, 13).

Pod'akovanie:

Autori ďakujú MUDr. Vranovskému (NOÚ v Bratislave), MUDr. Baňákovéj (HTO v Banskej Bystrici) a MUDr. Jedličkovi (POKO NsP v Liptovskom Mikuláši) za zaslanie odpovedí na uvedené dotazníky.

Literatura:

1. Abou Elella, A.A., Weisenburger, D.D., Vose, J.M., Kollath, J.P., Lynch, J.C., Bast, M.A., Bierman, P.J., Greiner, T.C., Chan, W.C., Armitage, J.O.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 17, 1999, č. 3, s. 784-790.
2. Aisenberg, A.C.: Primary large cell lymphoma of the mediastinum. *Semin. Oncol.*, 26, 1999, č. 3, s. 251-258.
3. Bieri, S., Roggero, E., Zucca, E., Berton, F., Pianca, S., Sanna, P., Pedrinis, E., Bernier, J., Cavalli, F.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLCL): the need for prospective controlled clinical trials. *Leuk. Lymphoma*, 35, 1999, č. 1-2, s. 139-146.
4. Bishop, P.C., Wilson, W.H., Pearson, D., Janik, J., Jaffe, E.S., Elwood, P.C.: CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 17, 1999, č. 8, s. 2479-2485.
5. Cazals-Hatem, D., Lepage, E., Brice, P., et al.: Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 20, 1996, 7, s. 877-888.
6. Ferry, J.A., Harris, N.L.: Peripheral B-cell neoplasms. In: Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma. Eds.: J.A. Ferry, N.L. Harris, W. B. Saunders Comp., Philadelphia 1997, s. 72-137.
7. Henry, K.: Neoplastic disorders of lymphoreticular tissue. In: Thymus, Lymph Nodes, Spleen and Lymphatics. Eds.: K. Henry, W. St. C. Symmers, Churchill Livingstone, Edinburgh 1992, s. 611 - 960.
8. Chan, J. K. C., Banks, P. M., Cleary M. L., a spol.: A proposal for classification of lymphoid neoplasms (by the International Lymphoma Study Group). *Histopathol.*, 1994, č. 25, s. 517-536.
9. Chan, J.K.C., Banks, P.M., Cleary, M.L., a spol.: A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. A summary version. *Am. J. Clin. Pathol.*, 103, 1995, č. 5, s.543-560
10. Isaacson, P.G., Norton, A.J., Addis, B.J.: The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet*, 1987, ii., s. 1488-1491.
11. Isaacson, P.G., Norton, A.J.: Malignant lymphoma of the thymus. In: Extranodal lymphomas. Eds.: P.G. Isaacson, A.J. Norton. Churchill Livingstone, Edinburgh 1994, s. 229-240.
12. Jaffe, E.S., Harris N.L., Diebold J., Muller-Hermelink H.-K.: World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *Am. J. Clin. Pathol.*, 111, 1999, suppl., s. 8-12.
13. Jaffe, E.S.: Hematopathology: Integration of morphologic features and biologic markers for diagnosis. *Mod. Pathol.*, 12, 1999, 2, s. 109-115;
14. Lennert K., Feller A.C.: Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (Based on the updated Kiel Classification). Springer Verlag, Berlin 1992, 312 s.
15. Lichtenstein, A.K., Levine, A., Taylor, C.R., a spol.: Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am. J. Med.*, 68, 1980, s. 509-514.
16. Menestrina, F., Chilosi, M., Bonetti, F., a spol.: Mediastinal large-cell lymphoma of B-type, with sclerosis: histopathological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopathology*, 10, 1986, s. 589-600.
17. Mikuláš, J., Špálek, P.: Mediastinum. In: Speciální chirurgie – 3. Chirurgia hrudníka. Ed.: Černý, J. a kol., Osveta, Martin 1993, s.297-334.
18. Möller, P., Moldenhauer, G., Momburg, F., a spol.: Mediastinal lymphoma of clear cell type is a tumor corresponding to terminal steps of B cell differentiation. *Blood*, 69, 1987, s. 1087-1095.
19. Plank L., Hyrdel R., Szépe P., Michalová R.: List redakcii: K problematike diagnostiky maltómu. *Ces. a Slov. Gastroenterologie* 52, 1998, č. 3, s. 121-124.
20. Rosai, J.: Chapter 8.: Mediastinum. In: Ackerman's Surgical pathology vol. I. Ed.: J. Rosai, Mosby, St. Louis 1996, s. 435-492.
21. Stein, H., Dallenbach, Fr.: Diffuse large cell lymphomas of B and T cell type. In: Neoplastic Hematopathology. Ed.: D.M. Knowles, Williams & Wilkins, Baltimore 1992, s.675-714.
22. Suster, S., Moran, C.A.: Pleomorphic large cell lymphomas of the mediastinum. *Am. J. Surg. Pathol.*, 20, 1996, 2, s. 224-32.
23. Suster, S.: Primary large-cell lymphomas of the mediastinum. *Semin. Diagn. Pathol.*, 16, 1999, č. 1, s. 51-64.

knihy

TUMOR BONE DISEASES AND OSTEOPOROSIS IN CANCER PATIENTS – PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND THERAPY

JEAN-JACQUES BODY (Ed.)

Marcel Dekker, Inc., New York – Basel 2000

561 str., 121 obr., 51 tab., ISBN: 0-8247-6399-8,

cena 195,- USD

Tato kniha byla napsána za spolupráce 54 odborníků z USA, Austrálie a řady evropských zemí. Sestává z 25 kapitol seřazených do následujících okruhů (v závorce jsou uvedena temata kapitol): patofyziologie (základy fyziologie kostí, humorální hyperkalcemie malignit, buněčné a molekulární mechanismy vývoje metastáz kostí, patogenéze osteoblastických metastáz), klinické aspekty metastáz kostí (pouze jedna stejnojmenná kapitola), diagnostika a monitorování (klinické prostředky, scintigrafie, radiodiagnostika, markery), klasické přístupy k léčbě metastáz kostí (chemoterapie a hormony, léčba bolesti, radioterapie, radioaktivní látky ve formě otevřených zářičů, ortopedická péče), léčba metastáz kostí inhibitory osteoklastické resorpce kostní tkáně (bifosfonáty, mechanismus účinku při prevenci nádorů, klinická farmakologie bifosfonátů, léčba hyperkalcemie, léčba osteolýzy, bifosfonáty v léčbě mnohočetných myelomů, nitrát galia a meta-stázy v kostech), osteoporóza u pacientek s karcinomem prsu (příčiny a diagnostika, osteoporóza u pacientek léčených estrogény, úloha bifosfonátů).

Oblast medicíny, na níž se kniha zaměřuje, prodělala v posledních patnácti letech velký pokrok z patofyziologického, diagnostického i léčebného hlediska. Metastatické onemocnění kostí, zvláště jeho lytická komponenta, je odpovědné za

značnou morbiditu a výrazné zhoršení kvality života pacientů. Klinické trialy prokazují, že u pacientů s kostními metastázami je nižší odezva k antineoplastické terapii než u pacientů s metastázami v měkkých tkáních a útrobach, což svědčí o malé citlivosti současných metod pro hodnocení odezvy kostí. Ke zlepšení situace je tedy nutné důkladněji zkoumat hodnocení symptomů, měření nádorových markerů a biochemických parametrů kostního obratu. Pro zvládnání bolesti při metastázách v kostech má stále základní roli radioterapie, ale zatím existuje nejistota pokud se týká vztahu mezi dávkou a její frakcionací a výskytem úlevy od bolesti resp. jejím trváním. Bifosfonáty, jež jsou účinnými inhibitory resorpce kostní tkáně zprostředkované osteoklasty, otevřely cestu pro necytotoxickou léčbu kostních metastáz. Staly se standardní léčbou hyperkalcemie vyvolané nádory; iterativní bifosfonátové infuze významně zmírňují bolest u poloviny pacientů, u pětiny pacientů dochází ke skleróze osteolytických lézí. Ještě větším přínosem jsou bifosfonáty u pacientů s mnohočetným myelomem, vyznačujícím se značným vzestupem aktivity osteoklastů a proliferací. Budoucí indikací nových účinnějších bifosfonátů bude pravděpodobně prevence kostních metastáz u rizikových pacientů a prevence postmenopauzální osteoporózy. Kapitoly v knize jsou přehledně členěny, opatřeny úvodem a souhrnem a bohatou citovanou literaturou. Shrnují dosažený pokrok a naznačují směry dalšího výzkumu. Podle vyjádření editora v předmluvě je kniha psána pro široký okruh odborníků – internistů, chirurgů a radioterapeutů, kteří zde naleznou užitečné pokyny týkající se péče o onkologické pacienty, a dále pro pracovníky základního výzkumu, jež ocení komplexní aktuální přehled problematiky. Knihu distribuuje Marcel Dekker AG, Hutgasse 4, Postfach 812, CH-4001 Basel, Switzerland. V. H.