

MALT LYMFOM S PLICNÍ LOKALIZACÍ

MALT LYMPHOMA WITH PULMONARY LOCALIZATION

POZNAROVÁ A.¹, MAISNAR V.¹, REŠL M.², KREJSEK J.³, ŽÁK P.¹, MALÝ J.¹

¹ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, ² FINGERLANDŮV ÚSTAV PATOLOGIE,

³ ODDĚLENÍ KLINICKÉ IMUNOLOGIE A ALERGOLOGIE FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: MALT lymfom, poprvé popsán v roce 1983 Isaacsonem a Wrightem, byl uznán REAL klasifikací (A Revised European – American Classification of Lymphoid Neoplasms) v roce 1994 za samostatnou jednotku Ne-Hodgkinových lymfomů vznikajících maligní transformací B-buněk marginální zóny MALT systému periferní extranodální tkáně. V současné době je definován na základě specifických morfoloických, fenotypových, genotypových a klinických znaků. Jeho plicní lokalizace je méně častá a ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové byly diagnostikovány v průběhu posledních 10 let pouze dva případy, z nichž u jednoho dosud přetrvávají diagnostické rozpaky. Popisována je kazuistika 62-leté nemocné s progredující dušností, kašlem, úbytkem hmotnosti a nočními poty. Rtg vyšetření hrudníku prokázalo rozsáhlou expansi v plicním parenchymu vpravo se stejnostranným pleurálním výpotkem. CT vyšetření plic verifikovalo postižení všech tří laloků pravé plicce s indukovaným výpotkem. Přes suspekci na TBC proces či karcinom byla explorativní thorakotomií nakonec stanovena diagnóza plicního MALT-lymfomu. V laboratorním nálezu přítomna v úvodu anémie, vyšší hladina LD, beta2-mikroglobulinu, současně byl prokázán paraprotein IgM lambda. Staging onemocnění neprokázal diseminaci procesu. Bylo aplikováno základní schéma chemoterapie, následně provedený restaging onemocnění potvrdil dosažení kompletní remise. Pro úvodní rozsah onemocnění byla zahájena udržovací imunoterapie interferonem alfa.

Klíčová slova: MALT lymfom (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), plicní lokalizace, diagnóza, terapie

Summary: MALT lymphomas, described by Isaacson and Wright in 1983 for the first time, was recognized by the REAL classification in 1994 as an independent low grade NHL lymphoma unit originating by malignant transformation of B-cells from the marginal zone of MALT system of peripheral extranodal tissue. At present lymphoma is defined on the base of specific morphological, phenotypic, genotypic and clinical symptoms. Its pulmonary localization is less frequent and two cases have been diagnosed in the course of the last ten years in the Teaching Hospital in Hradec Králové, one of them has remained still a diagnostic puzzle. A case of a 62 year-old patient suffering from progressing breathlessness, cough, weight loss, and night perspiration. CT lung examination verified affliction of all three lobes with exudate induction on the right. There was a suspicion of TBC or carcinoma. In the end pulmonary MALT lymphoma was diagnosed by explorative thoracotomy. At the beginning anaemia, increased LD level, beta2-microglobuline were revealed in laboratory finding. In disease staging dissemination was not proved. The basic schema of chemotherapy was applied. Complete disease restaging was carried out to reach complete remission. Conservation immunotherapy by interferon alpha started due to initial extends of the disease.

Key words: MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) lymphoma, pulmonary involvement, diagnosis, therapy

Úvod:

MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) lymfom v plicní lokalizaci se řadí k lymfoproliferativním chorobám plicním, kam dle WHO (World Health Organization) dále patří lymfoidní intersticiální pneumonie (LIP), nodulární lymfoidní hyperplazie a lymfomatoidní granulomatóza (1,2,3,4).

MALT lymfomy obecně tvoří 5% všech NHL (Ne-Hodgkinových lymfomů) a 30-40% všech extranodálních lymfomů (11). Často jsou asociovány s autoimunitními chorobami, chronickou antigenní stimulací a častěji se vyskytují u imunosuprimovaných lidí (3,6,11). Převládá názor, že dlouhotrvající zvýšený obrát B-buněk u nemocných s autoimunitními chorobami se může podílet na lymfomogenezi a že imunosuprese je možným přídatným faktorem. Patogeneza onemocnění není zcela objasněna, ale extrapolují se získané výsledky při analýze MALT lymfomu slinných žláz u nemocných se Sjögrenovým syndromem - viz schéma (10,12).

MALT lymfomy bývají lokalizovány jak v primárním, tak v sekundárním MALT systému, více však v sekundárním (9). Nejčastěji se vyskytují v trávicím traktu, ale byly popsány téměř ve všech anatomických lokalizacích - viz tabulka. (5). Plicní lokalizace MALT lymfomu se řadí k méně častým až vzácným lokalizacím. Antigenní stimulace chronickými infek-

ty bronchopulmonálními, autoimunitní onemocnění pojiva, kouření, fibrotizující alveolitida se podílejí na hyperplazii BALT systému (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue-MALT systému v plicích) a podporují tak vznik lymfomu. Vzácně byly pozorovány transformace z lymfoidní intersticiální pneumonie. MALT lymfom v plicní lokalizaci tvoří 75-90% všech primárních plicních lymfomů, méně než 4% všech extranodálních lymfomů a méně než 1% primárně lokalizovaných extranodálních lymfomů. Maximum výskytu je v 6. dekádě života, o něco vyšší je prevalence u mužů. K základní klinické symptomatologii se řadí kašel (39%), vasculitis s kryoglobulinémií (31%), dušnost (21%), hemoptýza (10%) a bolest na hrudi (10%). Častá je přítomnost systémových příznaků jako jsou noční poty, febrilie či pokles hmotnosti (2,6,7,8).

Diagnóza bývá obvykle stanovena po kompletizaci výsledků řady vyšetřovacích metod. Mnohdy je ale nevyhnutelné provedení explorativní thorakotomie s odběrem vzorku k histologickému vyšetření (2,3,4,6,12). K zahájení vyšetřovacího postupu dochází ve většině případů na základě patologického nálezu na RTG snímku plic, definitivní rozsah a typ postižení plicní tkáně určí až následné provedení CT vyšetření (6,8,14). K diagnóze může v některých případech přispět i funkční vyšet-

ření plic, při němž bývá častěji obstruktivní než-li restriktivní porucha (9). Bronchoalveolární laváž a diagnostická bronchoskopie přispívají k objasnění diagnózy pouze výjimečně. V laboratorním nálezu bývá přítomna vysoká sedimentace, zvýšená hladina LD a beta2-mikroglobulinu, anémie chronických onemocnění, v některých případech byla prokázána přítomnost paraproteinu v séru. Nelze opomenout ani diagnostický přínos imunofenotypizačního a cytogenetického vyšetření (3,6,7,8,12).

Dříve byl léčbou volby chirurgický zákrok (12), v současné době se uplatňují méně invazivní metody jako je chemoterapie (mono- či kombinovaná) a cílená radioterapie (3,5,9).

Vlastní zkušenost

Popisována je kazuistika 62-leté nemocné, v jejíž rodině se dosud nevyskytlo žádné hematologické onemocnění. Otec zemřel na karcinom plic v 58 letech, sestra zemřela v 59 letech na tumor mozku. Nemocná žije s maminkou, děti nemá, dříve pracovala jako úřednice. Nikdy vážněji nestonala, až v červnu r. 1999 se objevila postupně narůstající námahová inspirační dušnost, která později přetrvávala i v klidu. Přidružil se neproduktivní dráždivý kašel, únava a slabost. Z celkových příznaků byly přítomny intermitentně subfebrilie do 37,2 °C, noční poty a úbytek hmotnosti 2kg za 3 měsíce.

Vstupní fyzikální vyšetření prokázalo vymizelé dýchání vpravo s výpotkem poklepově až do výše plicního hrotu. V laboratorním nálezu dominovala vysoká sedimentace erytrocytů metodou podle Westergreena (FW 70/100), postupně došlo k vývoji anémie chronického onemocnění (Hb 107..94g/l) a trombocytémie (trombo 267..447.10/9/l). Dále byla vyšší hodnota LD 8.93 mmol/l, beta2-mikroglobulinu 4.12mg/l. Na základě patologických hodnot elektroforézy bílkovin séra byla provedena imunofixace, při níž prokázán paraproteinu IgM lambda v kvantitě 12.06 g/l. Na RTG snímku hrudníku byla patrna 2 rozsáhlá ložiska ve středním a dolním plicním poli vpravo s průvodním výpotkem (viz obr. 1). CT vyšetření potvrdilo postižení části horního a středního laloku, dolní lalok byl plně infiltrován (viz obr. 2). Pro dušnost bylo nutné opakovaně punktovat pleurální výpotek charakteru exsudátu s vyšší

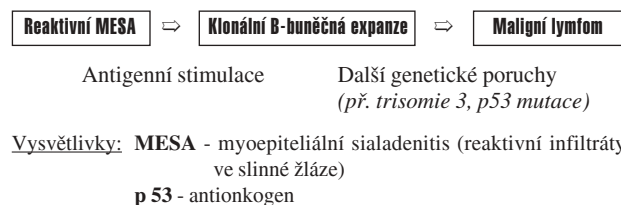
hodnotou adenosindeaminázy, cytologicky se jednalo o lymfocytární typ výpotku. Pro suspekci na TBC proces byla nemocná přeléčena 7-týdenní léčebnou dávkou antituberkulotik, kultivačně však TBC proces nebyl prokázán. Pro rozsah procesu v diferenciální diagnostice pomýšleno i na bronchogenní karcinom, nádorové markery však byly negativní. Bronchoskopie ukázala pouze zánětlivé změny, proto byla k diagnostickému objasnění zvolena explorativní thorakotomie s odběrem histologického materiálu. Na základě typických znaků morfologických a imunologických byla poté stanovena diagnóza B-buněčného low grade lymfomu, tzv. MALT lymfomu (viz obr. 3). K dokončení stagingu bylo následně provedeno CT vyšetření břicha, kde diseminace nebyla prokázána, vyšetření kostní dřeně bylo též bez známek infiltrace lymfomem. Při galiovém scanu byl vyšší záchyt galia pouze v místě primárního postižení plic vpravo (viz obr. 4).

Pro terapii byla vzhledem k úvodnímu rozsahu onemocnění zvolena kombinovaná chemoterapie dle schématu CHOP (Cyclofosfamid 1.2g, Adriamycin 80mg, Vincristin 2mg 1.den i.v., Prednison 80mg 1.-5. den p.o.). Po 3 cyklech chemoterapie byl proveden kontrolní RTG snímek hrudníku (viz obr. 5), kde došlo k výrazné regresi nálezu. Po 6 cyklech chemoterapie bylo restagingem základního onemocnění potvrzeno dosažení kompletní remise (viz. obr. 6,7). Došlo k poklesu sedimentace, normalizoval se fyzikální, RTG a CT nálezy na plicích, na galiovém scanu se v oblasti plic nezobrazila ložiska patologického záchytu. Subjektivně došlo k výraznému zlepšení nemocné. Pro přetrvávající vyšší hodnotu LD a pro úvodní rozsah onemocnění byla zahájena udržovací léčba ve formě imunoterapie interferonem alfa v dávce 3x3 MU (million units) týdně s.c.

Obr. 1: RTG hrudníku



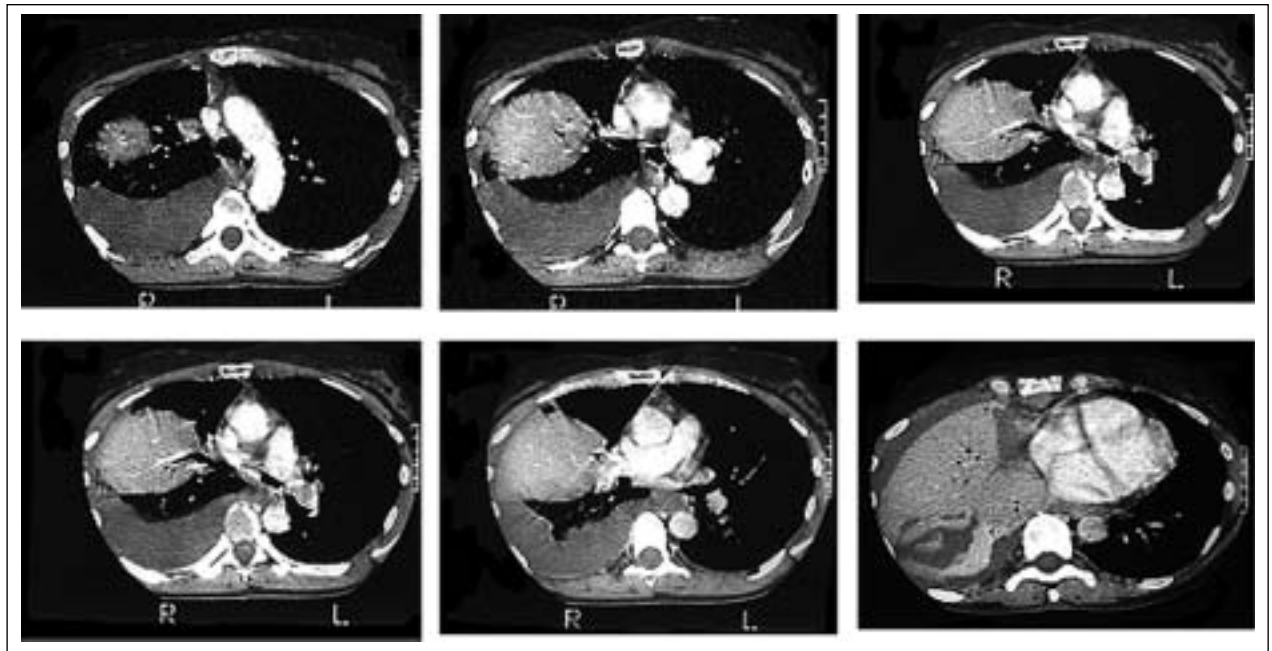
Schéma: model MALT lymfomogeneze ve slinné žláze:



Tabulka: MALT lymfom –přehled lokalizace a diseminace dle Thieblemont C. et al., 1987-1999 (5)

Jednoorgánové postižení: N=140=89%			Víceorgánové postižení: N=18=11%		
Stage:	I-IIIE	III-IVE	Stage:	I-IIIE	III-IVE
Žaludek	44%	13%	Žaludek + střevo	1%	10%
Střevo	8%	7%	Plíce + orbita	0	1.7%
Plíce	8%	13%	Plíce + orbita + kůže	0	1.7%
Mamma	3%	4%	orbita + hlava/krk	0	1.7%
Orbita	11%	7%	orbita+hlava/krk+mamma	0	1.7%
Hlava a krk	12%	9%	GIT+ne GIT		
ŠŽ	6%	0%	GIT + plíce	0	10%
Kůže	7%	17%	Žaludek+hlava/krk	0	4%
%	99	70		1	30

Vysvětlivky: N: počet, ŠŽ: štítná žláza, GIT: gastrointestinální trakt



LEGENDA K OBRÁZKŮM

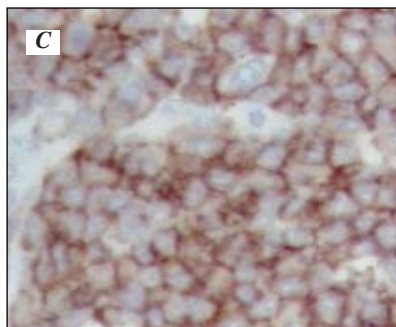
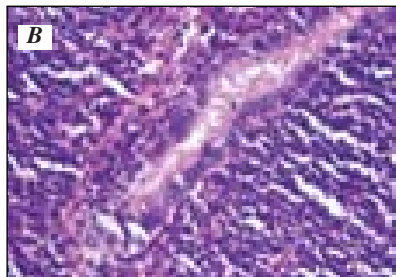
TABULKA:

Závěr: Overall survival: 5- leté přežití: 86%,
10-leté přežití: 80%.

Disease free survival: 5,6 let pro obě skupiny.

Exitus: 11%, příčina: progrese
s diseminací 60% , jiná 40%

Obr. 3: Makroskopické a mikroskopické preparáty

**OBR. 1: RTG hrudníku (12/99)**

Ve středním plicním poli vpravo je velké kulovité zastínění o velikosti 7 cm, dobře ohraničené, bez vzdušného bronchogramu, dále vpravo je cípate zastínění v dolním plicním poli. Pravá polovina bránice a oblast lateropulmonální je zastíněna výpotkem o minimálním množství 500 ml.

OBR. 2: CT hrudníku (8/99)

Konsolidace pravé plice se vzdušným bronchogramem od ventrálního a dorsálního segmentu pravého horního laloku přes zevní segment středního laloku do dolního laloku, který je z větší části plně infiltrován. V oblasti horního plicního laloku dominuje výpotek, který je patrný i v oblasti laloku středního.

OBR. 3:**A) Makroskopický preparát**

Tumorózně infiltrovaná část plicní tkáně získaná explorativní thorakotomií.

B) Mikroskopický preparát

Detail znázorňující stěnu bronchiolu s invazí nádorových lymfocytů do epitelu (lymfopiteliální léze-LEL).

C) Imunohistochemie

Převaha CD20 pozitivita dokazuje dominanci B-malých zralých lymfocytů.

D) Mikroskopický preparát

Centrálně uložený bronchiolus, jehož stěna je infiltrována nádorovými lymfocyty stírajícími strukturu plicní tkáně.

E) Mikroskopický preparát

Detail s vyniknutím nádorové infiltrace lamina muscularis mucosae.

OBR. 4: Galiový scan:

Ložisko patologického zachytu o velikosti 7x7x10cm v dolní 1/3 pravé plice, dále ložisko ve střední 1/3 pravé plice 5x5x6cm a drobné ložisko o velikosti 2 cm v dolní 1/3 levé plice.

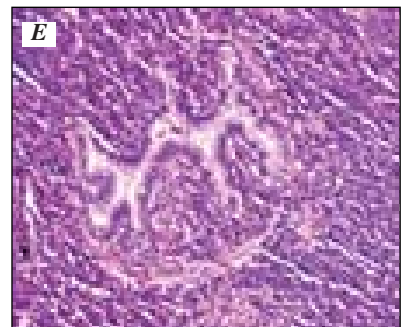
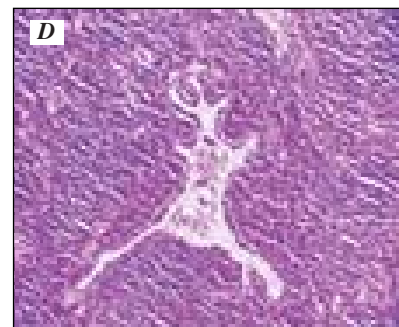
OBR. 5: RTG hrudníku 2/00:

Plice rozepjaty, v pravém plicním křídle došlo k výraznému zmenšení expanse ve středním plicním poli, zvětšila se transparence a je naznačen vzdušný bronchogram. Podobné změny ve smyslu regrese jsou i v dolním plicním poli vpravo. Pleurálního výpotku je mnohem méně. Levá plice je bez infiltrace. Závěr: regrese nálezu na pravé plicí ve srovnání s 12/99 včetně velikosti pravostranného fluidothoraxu.

OBR. 6: CT hrudníku 6/00: Vpravo dorsobasální minimální výpotek. V centru pravého horního laloku je infiltrát se vzdušným bronchogramem velikosti 5x3 cm. Podobný infiltrát s jizevnatými změnami je i ve středním laloku. Závěr: lokalizace infiltrací odpovídá původní lokalizaci onemocnění. Zřejmě se jedná o vazivové změny v plicním parenchymu po léčbě. Nález nemá jisté expanzivní charakter a vzhledem k nahloučení bronchů je postižená plice spíše retrahována.

OBR. 7: Galiový scan:

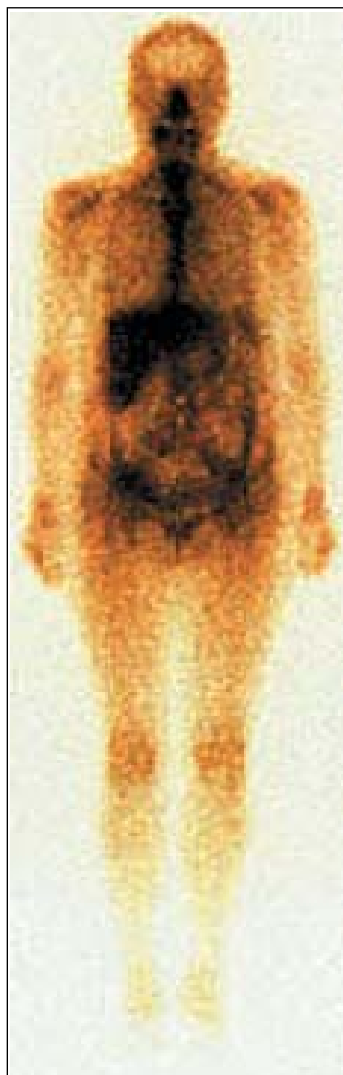
V oblasti plic se se nezobrazila ložiska patologického zachytu.



Obr. 4: Galiový scan



Obr. 7: Galiový scan



Obr. 5: Kontrolní rtg hrudníku

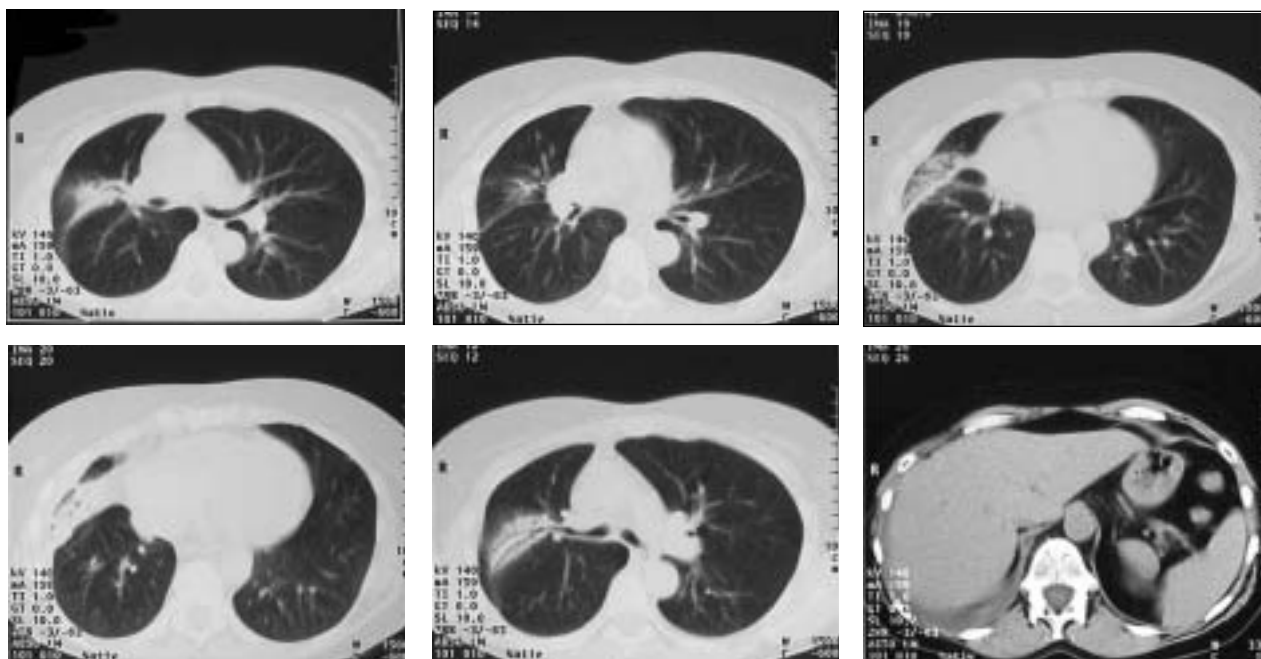


Diskuse

Po přijetí WHO klasifikace lymfoproliferativních onemocnění plic, kam v současnosti patří pouze čtyři jednotky, se rozdělení lymfoproliferací v plicní tkáni stalo jednodušším a přehlednějším. MALT lymfomy obecně probíhají indolentně a není výjimkou přežití delší než 10 let, ze všech Ne-Hodgkinových lymfomů tak mají nejlepší prognózu. Bývají dlouhodobě lokalizovány v jedné oblasti a k diseminaci dochází dle literatury jen asi v 10% případů. Stejně tak k transformaci do high-grade lymfomu (diffuse large B-cell lymphoma) může dojít u 10% nemocných.

Až polovina nemocných s MALT lymfomem v plicní lokalizaci nemá žádné obtíže a patologie plic se zjistí při náhodně provedeném RTG vyšetření. Rentgenologický nález nejčastěji představuje solitární či multifokální parenchymatózní konzolidace podobající se pneumonii s air bronchogramem. Přítomny mohou být i pleurální nálety s následnou indukci výpotku. Diagnostická bronchoskopie, transbronchiální, transthorakální a endobronchiální plicní biopsie bývají přínosné pro diagnózu pouze výjimečně, neboť často

Obr. 6: CT hrudníku – kontrolní



se jedná o difúzní submukózní tumor ve spojení s intrathorakálním nálezem. Proto je velmi často nutné provést explorativní thorakotomii. Histologické rysy, zejména šíření podél lymfatických cest a podél bronchovaskulárního svazku, expanze a destrukce alveolárních sept, dále pak heterogenní buněčné zastoupení s predominancí centrocyt-like buněk, možným výskytem plasmatických buněk často provázeným tvorbou paraproteinu a typické lymfoepiteliální léze (LEL), přispívají k diagnóze nejvíce.

V diferenciální diagnostice činí největší problém rozlišení low grade MALT lymfomu a lymfoidní intersticiální pneumonie (LIP). Symptomy obou jednotek bývají často shodné. K rozlišení je nutné provedení imunohistochemického vyšetření, které usnadní určení lokalizace a charakteru buněčných infiltrátů. U LIP jsou agregáty B-buněk často lokalizovány peribronchiálně nebo septálně s predominancí T-lymfocytů, nebývá monoklonalita a restrikce lehkých řetězců. Lymfoepiteliální léze či infiltrace cévní jsou častější u lymfomů, ale nejsou specifickým markerem malignity.

U MALT lymfomů byla dříve léčebným postupem volby chirurgická intervence s resekci postižené plicce. Pokud byl tumor resekabilní, provedla se resekce s možným navozením dlouhodobé remise. Při progresi onemocnění následovalo podání chemoterapie-např. monoterapie chlorambucilem. V současnosti jsou alternativou chirurgické léčby i méně invazivní metody jako chemoterapie a radioterapie. Léze jsou často vysoce citlivé na obě metody, ale aplikace radioterapie je limitovaná tolerancí plicní tkáň (low dose radiation therapy). Ačkoliv jsou do klinické praxe zaváděny neustále nové léky z řad cytostatik, basální cytostatická léčba plicních MALT lymfomů se v průběhu posledních 30 let nemění. Dispenzarizace a „watch and wait“ je snad nejlepším postupem pro nemocné s low grade lymfomem, kteří jsou asymptomatictí a pro nemocné, u kterých byla předchozí léčbou navozena alespoň parciální remise. Pokud jsou však přítomny příznaky (lokální či systémové), musí být započato buď monoterapií (alkylační-chlorambucil), či kombinovanou neantracyklínovou chemoterapií (COP-Cyclofosfamid, Oncovin, Prednison à 3 týdny 6-8 cyklů). V pokročilejších stádiích s velkou tumorózní masou nebo histologicky prokázanou větší příměsí

buněk mladších vývojových forem je indikováno podání režimu chemoterapie obsahujícího antracykliny (CHOP či CHOP-like). Nelze opomenout ani studie, které prokázaly výborný terapeutický efekt 2-chlorodeoxyadenosinu (Leustatin). Pacienti, kteří jsou léčeni agresivnější chemoterapií dosáhnou remise sice dříve, tato remise však není dlouhodobá a neprodlužuje se ani celková doba přežití. Jestliže je možno diagnózu stanovit bez resekce plicní tkáň, léčbou volby je chemoterapie, ačkoliv nebyly provedeny srovnávací studie mezi léčbou chirurgickou a cytostatickou. Pokud byla diagnóza stanovena až po resekci, podává se následně ještě adjuvantní chemoterapie.

S imunoterapií nejsou v klinické praxi příliš velké zkušenosti. Probíhají experimentální studie s využitím MabThery (rituximab, anti-CD 20) převážně v kombinaci s chemoterapií, jako udržovací léčba se často používá interferon alfa. Je prokázáno, že antitumorozní efekt interferonu alfa je vhodné využít jako udržovací terapie po chemoterapii CHOP u klinicky a histologicky agresivních nízké maligních lymfomů v pokročilém stadiu III a IV a že se prodlužuje trvání remise a celkového přežití bez snížení kvality života (vzhledem k pozorovaným nevážným vedlejším účinkům interferonu) (14, 15, 16). Jsou však k dispozici i studie, které neprokazují benefit interferonu alfa po aplikaci chemoterapie u nízké maligních lymfomů v pokročilých stádiích po indukční intenzivní chemoterapii - Pro-MACE-MOPP (prednison, methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamid, etoposide / mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednison) (17).

Závěr

MALT lymfom v plicní lokalizaci představuje pro lékaře velmi obtížné diagnostikovatelnou jednotku, která je však spojena s poměrně dobrou prognózou pro nemocného.

V našem případě se jednalo o ojedinělý případ tohoto typu Ne-Hodgkinova lymfomu, a to jak svou lokalizací, tak rozsahem nálezu. Diagnóza byla stanovena na základě typických morfologických a imunologických znaků pro MALT lymfom. Onemocnění bylo charakterizováno velmi dobrou chemosenzitivitou, která umožnila dosažení kompletní remise onemocnění při použití běžného schématu chemoterapie.

Literatura

1. Travis W.D., Colby T.V. et al.: World Health Organization, International histological classification of tumors, histological typing of lung and pleural tumours. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 3th ed., 1999: pp. 26
2. Katzenstein and Askin: Surgical pathology of non-neoplastic disease lung disease, 3th ed., W.B. Saunders company a division of Harcourt Brace Company, 1997: pp. 223-246
3. Nicholson A. G. in Brayn Corrin: Lymphoproliferative lung disease- Pathology of lung tumors, 1st ed., Churchill Livingstone, 1997: pp. 213-224
4. Colby T.V. in David H. Dail, Samuel P. Hammar: Lymphoproliferative diseases-Pulmonary pathology, 2nd ed., Springer Verlag, 1993: pp. 1097-1122
5. Thieblemont C.: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed, Blood, February 2000, 95(3): pp. 802-806
6. Fishman A.P.: Pulmonary Disease and Disorders, Lymphoproliferative and hematologic diseases involving the lung, 3rd ed., Mc Graw-Hill Company 2, 1998: pp. 1861-1879
7. Isaacson P.G.: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma, Seminars in Hematology, 36, 1999: pp. 139-147
8. Habermann T.M. et al.: Primary pulmonary lymphoma, Seminars in Oncology, 26, 1999: pp. 307-315
9. Mendenhall N.P., Lynch W. J.: The low - grade lymphomas, Seminars in Radiation Oncology, 5, 1995: pp. 254-266
10. Bahler W.D., Swerdlow S.H.: Clonal salivary gland infiltrates associated with myoepithelial sialadenitis (Sjögren's syndrome) begin as nonmalignant antigen-selected expansions, Blood, 91, 1998: pp. 1864-1872
11. Hudeček J.: Léčba lymfomů MALTu trávicího traktu, Vnitřní lékařství, 43, 1997: pp. 302-306
12. Banks P.M. et al.: MALT lymphomas in 1997, Am J Clin Pathol, 111 (Suppl.1), 1999: pp. 75-83
13. Knisely L.B. et al.: Pulmonary mucosa - associated lymphoid tissue lymphoma:CT and pathologic findings, AJR, 172, 1999:pp.1321-1326
14. Aviles A. et al.:Interferon alpha 2b as maintenance therapy in low grade malignant lymphoma improves duration of remission and survival, Leuk Lymphoma, 5-6, 1996: pp. 495-9
15. Zinzani P.L. et al.: Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma,J Clin Oncol,1254, 1999
16. Haase-Statz S. et al.: Role of interferon-alfa inNHL: still controversial?, Oncology, 8, 1999: pp.1147-59
17. Fisher R.I. et al.:Interferon alpha consolidation after intensive chemotherapy does not prolong the progression-free survival of patients with low-grade non-Hodgkins lymphoma, J Clin Oncol, 10, 2000, pp: 2010-6