

# Fludarabín v liečbe indolentného lymfómu s chylothoraxom

## Use of Fludarabine for the Treatment of Indolent Lymphoma with Chylothorax

Wild A.<sup>1,2</sup>, Holasová J.<sup>1,2</sup>, Králiková E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hematologické oddelenie, FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

<sup>2</sup> LF SZU v Bratislave

### Súhrn

**Východiská:** Chylothorax je zriedkavou komplikáciou lymfómov. Vyskytuje sa pri zväčšení mediastinálnych lymfatických uzlín a pri veľkej retroperitoneálnej tumoróznej mase, príp. následkom upchatia ductus thoracicus lymfocytmi pri chronickej lymfocytovej leukémii (CLL). Má nešpecifický klinický obraz. Prispieva, najmä po opakovanej evakuácii, k imunokompromitácii a malnutricii pacienta. Diagnostická je hladina triacylglycerolov v punktáte > 1,24 mmol/l a zároveň cholesterolu < 5,18 mmol/l. Pri malígnom chylothoraxe sa ako prvá používa liečba asociovannej malignity – chemoterapia alebo rádioterapia. Odpoveď sa dostavuje po 3–8 kúrach chemoterapie. Publikovaných je niekoľko prípadov liečby chylothoraxu pri indolentných lymfómoch fludarabínovým režimom s rôznymi výsledkami. Ústup chylothoraxu môže urýchliť podporná diéta – totálna parenterálna výživa alebo nízko-tuková strava kombinovaná s užívaním triacylglycerolov so stredne dlhým reťazcom. **Prípady:** Autori prezentujú prípady dvoch pacientov s chylothoraxom pri relabujúcej CLL, resp. novodiagnostikovanom folikulovom lymfóme, v oboch prípadoch s veľkou tumoróznou masou retroperitonea. Po 1 a 3 kúrach fludarabínu a cyklofosfamidu +/- rituximabu bez ďalšej potreby evakuácie chylothoraxu, po 5 kúrach vymiznutie chylothoraxu a dosiahnutie parciálnej, resp. kompletnej odpovede lymfómu. Odpoveď v prvom prípade pretrvala 30 mesiacov, v druhom prípade je pacient doteraz bez relapsu počas udržiavacej liečby rituximabom. **Záver:** Obmedzené skúsenosti naznačujú, že fludarabínové režimy u pacientov s indolentnými lymfómami môžu rýchlo viesť popri zmenšení tumoróznej masy aj k regresii chylothoraxu, čo zabraňuje prehlbovaniu malnutricie a imunokompromitácie pacienta.

### Kľúčové slová

lymfóm – fludarabín – chylothorax

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Alexander Wild**  
Hematologické oddelenie  
FNŠP F. D. Roosevelta  
Nám. L. Svobodu 1  
975 17 Banská Bystrica  
e-mail: awild@nspbb.sk

Obdržané/Submitted: 2. 2. 2018

Prijaté/Accepted: 20. 5. 2018

doi: 10.14735/amko2018301

## Summary

**Background:** Although chylothorax is rare in patients with malignant lymphoma, it has been reported in cases with mediastinal lymphadenopathy, a bulky retroperitoneal mass, or thoracic ducts blocked by lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia (CLL). The clinical picture is not specific. Patients become more immunocompromised and malnourished after repeated evacuations. Chylothorax is usually diagnosed when the triglyceride level is  $> 1.24$  mmol/l and the cholesterol level is  $< 5.18$  mmol/l in the effusion. Chemotherapy or radiotherapy of the associated malignant tumors has been used as the first-line treatment of malignant chylothorax. The responses of chylothorax after 3–8 chemotherapy courses have been described. A few cases of indolent lymphoma associated with chylothorax that were treated with fludarabine-based chemotherapies with various outcomes have been published. Total parenteral nutrition or a low-fat diet combined with ingestion of medium-chain triglycerides can accelerate remission of chylothorax. **Observation:** This study presents two cases with chylothorax associated with a bulky abdominal mass in relapsed CLL and newly diagnosed follicular lymphoma, respectively. No further evacuations were required after one and three courses of fludarabine plus cyclophosphamide with/without rituximab in the patients with CLL and follicular lymphoma, respectively. Chylothorax disappeared after five courses, and a partial or complete response of malignant lymphoma was achieved. The response lasted for 30 months in the patient with CLL and has persisted throughout maintenance therapy with rituximab in the patient with follicular lymphoma. **Conclusion:** Limited experience indicates that fludarabine-based regimes can result in rapid regression of chylothorax, in addition to treating indolent lymphoma, which prevents patients becoming more malnourished and immunocompromised.

## Key words

lymphoma – fludarabine – chylothorax

## Úvod

Lymfa obsahuje vysoké koncentrácie cholesterolu, triacylglycerolov (TAG), chylomikróny, imunoglobulíny, enzýmy, rozpadové produkty a variabilné množstvo leukocytov. Priemerne sa jej vytvorí 2,4 l denne. Lymfa z dolných končatín a brucha prúdi cez ductus thoracicus (DT), ktorý prebieha vpravo od chrbtice do úrovne 3. až 6. hrudného stavca, potom prechádza na ľavú stranu chrbtice a ústi najčastejšie do vena subclavia [1,2].

Chylothorax vzniká únikom lymfy do pleurálneho priestoru, a to poškodením DT priamo, jeho útlakom zvonku alebo

jeho infiltráciou a následnou ruptúrou alebo môže dôjsť k retrográdnemu toku lymfy cez lymfatické cievy parietálnej pleury [1,3]. Etiológia môže byť traumatická (po úsilnom zvracaní alebo kašli, pri katetrizácii vena subclavia, po operácii hrudníka, krku a hlavy) alebo netraumatická – zhubné nádory (mediastinálna, zriedkavejšie retroperitoneálna lymfadenomegália, upchatie DT lymfocytmi), sarkoidóza, retrosternálna struma, amyloidóza, trombóza centrálnych vén [1,3].

Klinický obraz je nešpecifický – dominuje dýchavica, bolesť na hrudníku a kašeľ. Často sa pridáva malnutícia zo strát proteínov, tukov, vitamínov a minerálov, najmä po opakovaných evakuáciách. Strata imunoglobulínov a T lymfocytov vedie k imunokompromitácii s vyšším rizikom oportúnnych infekcií. Podľa lokalizácie lézie môže byť pravostranný alebo ľavostranný [1,2].

Vzhľad je v polovici prípadov mliečny (obr. 1), ale môže byť aj žltý, zelený, serosanguinolentný až sanguinolentný, pri hladovaní pacienta až serózný. Štandardom diagnostiky je stanovenie prítomnosti chylomikrónov. Ak nie je dostupné, za diagnostické sa považuje, keď v punktáte je hladina TAG  $> 1,24$  mmol/l a zároveň cholesterolu  $< 5,18$  mmol/l. Pri hladovaní a malnutícii to nemusí byť splnené. Iné odporúčané kritérium je pomer tukov vo fluidothoraxe a v sére – v prípade TAG nad 1,0 a zároveň cholesterolu pod 1,0. Môže sa jednať o exudát

aj transudát. Diferenciálno diagnosticky treba chylothorax odlišiť od empyému a pseudochylothoraxu. Po centrifugácii má empyém vrstvu supernatantu, chylothorax ostane homogénny. Pseudochylothorax znamená tekutinu podobného vzhľadu, ktorá vzniká pri chronickom fluidothoraxe s hladinou TAG pod 0,56 mmol/l a absenciou chylomikrónov, môžu byť prítomné pseudocholesterolové kryštály [1,2]. Denzita pri vyšetrení počítačovou tomografiou neumožňuje odlišiť chylothorax od fluidothoraxu inej etiológie [4].

## Kazuistika 1

Muž narodený v roku 1942 mal stanovenú diagnózu chronickej lymfocytovvej leukémie (CLL) v roku 2003. Liečba chlorambucil + prednizon bola bez efektu, 1. kúra fludarabín + cyklofosfamid (FC) komplikovaná febrilnou neutropéniou, obrazom cerebelitídy a herpes zoster, dosiahnutá bola parciálna odpoveď (partial response – PR). Pre progresiu podané 3 kúry chemoterapie CVP (cyklofosfamid + vinkristín + prednizon) od decembra 2005 s dosiahnutím PR, sprevádzané častými infekciami s potrebou substitúcie intravenózných imunoglobulínov.

Začiatkom roku 2007 sa zistila pravostranná pneumónia s bilaterálnym fluidothoraxom a známkami progresie v zmysle trombocytopenie, anémie, generalizovanej lymfadenopatie (v me-



Obr. 1. Vzhľad chylothoraxu.

diastíne do 18 mm) s veľkou tumoróznou masou abdomenu (18 × 11 cm). Po zvládnutí pneumónie od marca 2007 podané 2 kúry CVP s regresiou externej lymfadenopatie, ale pretrvávaním fluidothoraxu s opakovanou potrebou evakuácie. Pleurálny puntát mal oranžový opaleskujúci vzhľad. V apríli 2007 pri hladine TAG 6,28 mmol/l bol diagnostikovaný ako chylothorax. Od júna 2007 podávaná chemoterapia FC (fludarabín 25 mg/m<sup>2</sup> i.v., cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> i.v., 1. až 3. deň) so súčasťou substitúciou imunoglobulínmi. V júli a začiatkom augusta boli potrebné ešte opakované evakuácie fluidothoraxu. V septembri dosiahnutá kompletná nodálna remisia. V novembri 2007 už podľa RTG hrudníka bez fluidothoraxu, obr. 2 a 3. Celkovo bolo pacientovi podaných 5 kúr FC. Vzhľadom k uspokojujúcej odpovedi sa po komplikujúcej kandidovej kolitíde už v liečbe nepokračovalo. Podľa CT hrudníka, brucha a panvy a cytologie kostnej drene dosiahnutá kompletná odpoveď.

V roku 2009 riešená sekundárna autoimúnna trombocytopenia, v 2010 progresia do štádia IV podľa Raia pri masívnej infiltrácii kostnej drene s nálezom genetickej aberácie del p53 v 26 %. Alemtuzumab 30 mg i. v. 3× týždenne po dobu 12 týždňov viedol k 6. PR trvajúcej 2 mesiace, následne 12 dávok ofatumomabu 2 000 mg/ dávku k 7. PR. Pri nasledujúcej progresii opätovne vznik chylothoraxu. Prvá kúra FC bola sprevádzaná závažnou infekciou, preto v 2. kúre dávkovanie znížené (fludarabín 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. deň 1., cyklofosfamid 80 mg/m<sup>2</sup>, 1. až 2. deň) výsledkom bolo progredujúce ochorenie. R-bendamustín bol rovnako bez efektu a pacient exitoval v marci 2012.

### Kazuistika 2

Muž narodený v roku 1971 mal stanovenú diagnózu folikulového lymfómu, stupeň 1, klinické štádium IVA s generalizovanou lymfadenopatiou, veľkou tumoróznou masou retroperitonea a postihnutím kostnej drene. Dva razy bola potrebná punkcia fluidothoraxu zakaleného jantárového vzhľadu. Vyšetrenie fluidothoraxu svedčilo pre chylothorax – celkové bielkoviny 42 g/l, cholesterol 2,1 mmol/l, TAG 2,07 mmol/l. Po predfáze vinkristínu a prednizonu podaná 1 kúra ben-



Obr. 2. Kazuistika 1 – RTG hrudníka pred liečbou.



Obr. 3. Kazuistika 1 – RTG hrudníka po liečbe.

damustínu 100 mg/m<sup>2</sup> deň 1 a 2 v monoterapii, po ktorej bola potrebná znovu evakuácia 1 520 ml chylothoraxu. Vzhľadom k predchádzajúcej skú-

senosti bol ďalej pacient liečený kombináciou RFC – rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> s FC (fludarabín 20 mg/m<sup>2</sup> p.o., cyklofosfamid 150 mg/m<sup>2</sup> p.o. 1. až 5. deň každých

28 dní). Po 1. kúre RFC bez potreby pleurálnej punkcie. Po 4 kúrach RFC v januári 2016 konštatovaná regresia lymfatických uzlín aj fluidothoraxu. Pre recidivujúcu neutropéniu až stupňa 3, v jednom prípade aj so subfebríliami, boli redukované dávky cytostatík a celkovo bolo podaných 5 kúr RFC a 1× rituximab v monoterapii do februára 2016. Od apríla 2016 do decembra 2017 bolo podaných 11 dávok udržiavacej liečby rituximabom každé 2 mesiace. V júli 2016 na CT obraz PR – hrudník bez lymfadenomegálie a fluidothoraxu, retroperitoneum s lymfatickými uzlinami do 22 mm v priemere, slezina s dlhším rozmerom 152 mm.

### Diskusia

Podľa literatúry [1,2] môže znížiť tvorbu chylothoraxu diéta s obmedzením vstrebávania tukov do lymfatického riečišťa. To vedie k zníženiu – odstráneniu potreby evakuačných punkcií, ktoré sú príčinou malnutície a imunokompromitácie pacienta. Možno to doceliť totálnou parenterálnou výživou alebo nízkotukovou stravou s pridaním triacylglycerolov so stredne dlhým reťazcom (medium-chain triglycerides – MCT), ktoré sa rezorbujú priamo do portálneho riečišťa, obchádzajú lymfatické cievy a tak znižujú tvorbu lymfy. Druhá možnosť často neodstráni potrebu evakuácie [2,3]. Túto pomocnú liečbu sme u prvého pacienta nepovažovali za prínosnú a v druhom prípade sme ju nepoužili

pre postoj pacienta ku kvantite a kvalite stravy.

V prípade malígneho chylothoraxu sa ako prvá používa liečba asociovanej malignity – chemoterapia, kde sa odporúča súčasne aplikovať aj antiinfekčnú profylaxiu a/alebo rádioterapiu [1].

V prípade chylothoraxu asociovaného s CLL sa v literatúre uvádzajú kazuistiky s použitím imunochemoterapie RFC, v jednom prípade [5] s odpoveďou a v dvoch prípadoch [2,6] bez nej. V jednom prípade [6] sa progresia s chylothoraxom vyvinula na liečbe fludarabínom, ale nie je uvedené, či pacient nemal mutácie spojené s nízkou efektívnosťou chemoterapie. V druhom prípade [2] chylothorax pretrval napriek normalizácii krvného obrazu a veľkosti lymfatických uzlín po RFC, rádioterapii a následne vymizol po chirurgickom riešení. Pri folikulovom lymfóme bola popísaná účinná nízkodávkovaná rádioterapia [3] ako aj chemoterapia rituximab + bendamustín [7]. Efekt chemoterapie na chylothorax pri lymfómoch sa popisuje po 3–8 kúrach [8]. V tejto práci prezentované kazuistiky poukazujú na včasný efekt fludarabínového režimu u pacientov s indolentným lymfómom – odstránenie potreby evakuácie chylothoraxu po 3., resp. 1. kúre.

V prípade neefektivity chemoterapie/rádioterapie možno použiť chemickú pleurodéz. Pri malígnom chylothoraxe sa zriedkavo aplikuje chirurgická liečba vrátane pleurektómie a resekcie kompri-

mujúceho tumoru. Popísaný bol aj prípad použitia octreotidu. [1]

### Záver

Obmedzené skúsenosti naznačujú, že fludarabínové režimy u pacientov s indolentnými lymfómami môžu rýchlo viesť popri odpovedi tumoróznej masy aj k regresii chylothoraxu, čo zabraňuje prehlbovaniu malnutície a imunokompromitácie pacienta.

### Literatúra

- McGrath EE, Blade Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Resp Med* 2010; 104(1): 1–8. doi: 10.1016/j.rmed.2009.08.010.
- Scholtz GA, Sirbu H, Semrau S et al. Persisting right-sided chylothorax in a patient with chronic lymphocytic leukemia: a case report. *J Med Case Reports* 2011; 5: 492. doi: 10.1186/1752-1947-5-492.
- Van De Voorde L, Vanneste B, Borger J et al. Rapid decline of follicular lymphoma-associated chylothorax after low dose radiotherapy to retroperitoneal lymphoma localization. *Case Rep Hematol* 2014; 2014: 684689. doi: 10.1155/2014/684689.
- Novotný J, Eliáš P. Prínos kontrastného CT v detekcii maligní etiologie pleurálneho výpotku. *Ces Radiol* 2007; 61(4): 392–399.
- Thomas LC, Maida MJ, Martinez-Outschoorn U et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with pancytopenia and chylothorax. *Semin Oncol* 2001; 38(2): 165–170. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.11.013.
- Tanriverdi H, Uygur F, Tilkan OK et al. Chylothorax due to leukemic infiltration in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Respir Med Case Rep* 2015; 16: 131–133. doi: 10.1016/j.rmcr.2015.09.006.
- Jagosky M, Taylor B, Taylor SP. A case of chyloperitoneum secondary to follicular lymphoma and a review of prognostic implications. *Case Rep Hematol* 2016; 2016: 4625819. doi: 10.1155/2016/4625819.
- Janjetovic S, Janning M, Daukeva L et al. Chylothorax in a patient with Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. *Tumori* 2013; 99(3): e96-e99. doi: 10.1700/1334.14813.