

PRIMARNI MEDIJASTINALNI
B KRUPNOĆELIJSKI LIMFOM

AUTORI

Knežević B. S.¹, Gajović Z. I.², Petrović M. N.¹¹ Dom zdravlja Kraljevo, Srbija² Specijalna hirurška bolnica „Sveti Nikola“ Ratina, Kraljevo, Srbija

KORESPONDENT

Dr Snežana Knežević

Dom zdravlja Kraljevo,
Republika Srbija

lesta59@yahoo.com

SAŽETAK

Uvod: Primarni medijastinalni B krupnoćelijski limfom je redak, visoko agresivan oblik non Hodgkinovog limfoma i javlja se u 5-7% svih difuznih velikoćelijskih B limfoma i 2% svih non Hodgkinovih limfoma. Vodi poreklo od medularnih ćelija timusa i ima sopstvenu histogenezu. Tipično obolevaju mlade žene u trećoj i četvrtoj dekadi života. Sindrom gornje šuplje vene je prisutan u više od 50% slučajeva, sa otokom lica, ruku, dubokim venskim trombozama, dispnejom, disfagijom, bolom u grudima, glavoboljom i kašljem. Dijagnoza se postavlja patohistološkom i imunohistochemjskom analizom hirurškog bioptata dobijenog medijastinoskopijom. Blagovremena terapija ciklusima monoklonskih antitela i polihemioterapijom omogućava stabilan relaps bolesti.

Prikaz bolesnika: Pacijentkinja, stara 37 godina, javlja se prvi put na pregled kod svog izabranog lekara jer je već u nekoliko navrata posećivala Službu hitne medicinske pomoći zbog kašlja, osećaja da je nešto davi, nedostatka vazduha, pritiska i bolova u glavi kao i otečenosti vrata i lica. Započeta detaljna dijagnostika. Radiološki utvrđen tumor medijastinuma, kompjuterizovana tomografija potvrdila i poslata na referentni Institut gde je videoasistirano torakoskopskom hirurgijom i patohistološkom analizom dijagnostikovan PMBCL CSII AM+. Ordinirano šest ciklusa rituksimab, ciklofosfamid, doxorubicin, vinkristin i prednizolon terapijskog protokola koje je podnela sa očekivanim neželjenim dejstvima. Kontrolna pozitronska emisiona tomografija utvrdila da se tumorska masa u potpunosti povukla. U remisiji je dve godine, dobro se oseća i javlja se na redovne kontrolne preglede.

Zaključak: Na izabranom lekaru je velika odgovornost u prepoznavanju ranih simptoma maligne bolesti što ubrzava postavljanje konačne dijagnoze i blagovremeni početak lečenja.

Ključne reči: medijastinalna neoplazma, limfomi, sindrom gornje šuplje vene.

ENGLISH

PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA

Knežević B. S.¹, Gajović Z. I.², Petrović M. N.¹¹ Health centre, Kraljevo, Serbia² Hospital for special surgery „St Nikola“ Ratina, Kraljevo, Serbia

SUMMARY

Introduction: Primary mediastinal large B cell lymphoma is a rare highly aggressive form of non-Hodgkin lymphoma and occurs in 5-7% of all diffuse large B lymphoma and 2% of all non-Hodgkin lymphomas. Originates from thymic medullary cells and has its own histogenesis. Typically affects young women in the third and fourth decade of life. Superior vena cava syndrome is present in more than 50% of cases, with swelling of face, hands, deep venous thrombosis, dyspnea, dysphagia, chest pain, headache and cough. Diagnosis is made by histopathological analysis and immunohistochemical surgical biopsy specimens obtained mediastinoscopy. Timely treatment with cycles of monoclonal antibody and chemotherapy is requirement to relapse and stable state.

Case outline: Patient, 37 years old, came for the first time for review at General practice because she has been repeatedly visited emergency service due to coughing, feeling that something is strangling, the lack of air pressure and pain in the head and swelling of face and neck. Started detailed diagnostics. Radiologically determined mediastinal tumor, computed tomography confirmed it and sent to the referral Institute where video-assisted thoracic surgery and patho histology diagnosed PMBCL CSII AM+. Administered six cycles of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone therapy protocols submitted by the expected side effects. Control positron emission tomography found that the tumor mass completely withdrawn. In remission for two years, have a good feeling and occurs at regular checkups.

Conclusion: General practice has a big responsibility in recognizing early symptoms of malignant disease that accelerates the diagnosis and timely start of treatment.

Key words: mediastinal neoplasms, lymphomas, superior vena cava syndrome.

UVOD

Primarni mediastinalni B velikoćelijski limfom (PMBCL) je zreo, agresivan limfom velikih B ćelija poreklom iz timusa, razvija se u mediastinumu, sa različitim kliničkim, imunološkim, genotipskim i molekularnim karakteristikama [1]. PMBCL podseća na klasični Hodgkinov limfom sa nodularnom sklerozom [2].

Prema podeli Svetske zdravstvene organizacije ovaj oblik non Hodgkinovog limfoma (NHL) se nalazi u grupi difuznih B velikoćelijskih limfoma (DLBCL) [1]. PMBCL treba razdvojiti od ostalih B limfoma kao i neklasifikovanih, sa svojim osobina je između CHL i DLBCL, koji su agresivniji [3]. PMBCL je redak oblik NHL i javlja se u 6-12% svih difuznih B velikoćelijskih limfoma i u 2-3% svih NHL [1]. Potiče od medularnih ćelija timusa sa sopstvenom histogeneza [4]. Tipično obolavaju mlade žene u trećoj i četvrtoj dekadi života, dva puta češće nego muškarci. Za razliku od ostalih limfoma poreklom B ćelija, PMBCL limfom se javlja predominantno kod mladih ljudi, medijana je 35 godina [1].

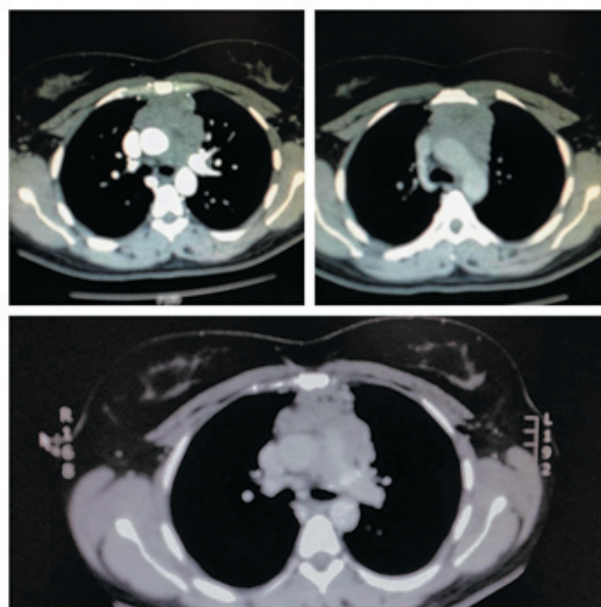
Većina pacijenata sa PMBCL je prezentovana sa lokalizovanom anterosuperiornom mediastinalnom masom timusne regije. Kod 60-70% pacijenata se radi o bulky masi (tumor veći od 10 cm) i često vidimo invaziju okolnih struktura pluća, pleure i perikarda. Regionalna invazija supraklavikularnih i cervikalnih limfonodusa nije neuobičajena. Sa progresijom bolesti dolazi do diseminacije u udaljene ekstranodalne lokalizacije, bubrege, nadbubrežne žlezde, jetru i CNS, zahvaćenost koštane srži retko vidimo [1]. Kod više od 50% nalazimo Sindrom gornje šuplje vene, sa otokom lica, nabrekli venama vrata, otokom ruku i mogućom dubokom venskom trombozom [5]. Dispneja, promuklost, otok lica, punoća glave, oticanje ramena, kašalj, bol u grudima, disfagija, kratkoća daha, glavobolja su najčešći simptomi. Sistemski B simptomi - gubitak težine, noćno znojenje, groznica postoje kod 30-47% pacijenata. U trenutku postavljanja dijagnoze oko 80% slučajeva je u stadijumu I-II [5]. Uprkos lokalnoj invazivnosti, udaljeno širenje, uključujući i invaziju koštane srži nije uobičajeno. Relapsi su po pravilu hematogeni i ekstranodalni, sa lošom prognozom.

PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijentkinja stara 37 godina, prethodno odličnog zdravlja, u dva navrata 2014. godine dolazi na pregled zbog kašlja, osećaja da je nešto davi, nedostatka vazduha, pritiska i bolova u glavi kao i otečenosti vrata i lica. Problemi su trajali oko 30 dana i već se zbog istih tegoba javljala u Službu hitne medicinske pomoći. Objektivnim pregledom nema znakova akutne respiratorne infekcije, afebrilna, normalan dijasni šum nad plućima, akcija srca ritmična, TA 140/80 mmHg, EKG normalan, štitna žlezda nije uvećana, ne palpira se vratna limfadenopatija, na koži prednje strane grudnog koša lividna prebojenost, lako naglašena kapilarna mreža i evidentna otečenost glave i vrata. Abdomen mek, palpatorno bolno neosetljiv, ekstremiteti bez edema. Rendgen srca i pluća prikazuje senku u mediastinumu. Laboratorijske pretrage Hb 132, Le 5,8, Tr 255, Se 28, CRP 11, LDH 452, BK nega-

tivan. Kompjuterizovanom tomografijom (CT) grudnog koša uočava se mekotkivna masa, koja se spušta paratrahealno, infrakravikularno i stapa sa masom koja zahvata čitav retrosternalni prostor, zbog koje je hospitalizovana na referentnoj ustanovi. (Slika 1)

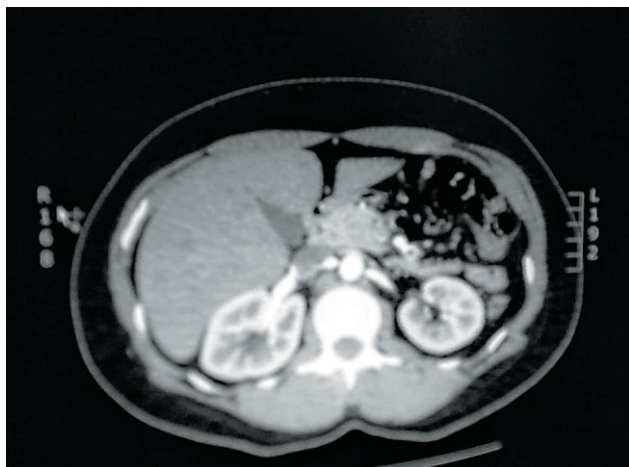
Slika 1. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša
Figure 1. Computed tomography of thorax



Videoasistirano torakoskopskom hirurģijom viđen je tumor u mediastinumu koji infiltruje gornji levi ređanj i neodvojiv je od luka aorte, dimenzija 46x62x73 mm. Rezultati patohistološke i imunohistohemijske analize glase: NHL diffuse large B cell lymphoma mediastini IAM+ (NHL PMBCL), CD20+, CD79alpha+, CD3+, AE1/AE3+, CD15-.

Kompjuterizovana tomografija abdomena je uredna. (Slika 2) Ejekciona frakcija srca je 65%. Dopunskim radioimidiđing tehnikama nije u tvđena infiltracija kostiju. Odlukom hematološkog konzilijuma, bolesnica je primila 6 ciklusa imuno-hemoterapije po protokolu R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon). Nakon četvrtog ciklusa hemoterapije, kompjuterizovanom tomografijom se ne vide promene u plućnom parenhimu, u mediastinumu se ne vidi tumorska masa kao ni uvećani limfonodusi. Postoji stara, rekanalisana tromboza vene jugularis. Odgovor na terapiju je bio odličan. Terapiju je podnela sa minimalnim neželjenim dejstvima. Pozitronska emisiona tomografija (PET) za procenu terapijskog odgovora posle šestog ciklusa hemoterapije je vizualizovala kompletno povlaćenje tumorskim mediastinalnih masa. Laboratorijske analize i dalje u referentnim granicama. Pacijentkinja je u kompletnoj remisiji. Javlja se na redovne godišnje kontrole i odlično se oseća.

Slika 2. Kompjuterizovana tomografija abdomena
Figure 2. Computed tomography of abdomen



DISKUSIJA

PMBCL dijagnostikujemo na osnovu anamnestičkih podataka, nalaza bezbolne limfadenopatije ili radiografski utvrđene adenopatije medijastinuma. Sličan bezbolan otok limfnih čvorova mogu uzrokovati toksoplazmoza, infektivna mononukleoza, citomegaloviroza ili leukemija. Radiološki diferencijalno dijagnostički razmatramo rak pluća, sarkoidozu ili TBC. Manji se broj bolesnika otkriva nakon rutinskog nalaza periferne limfocitoze. Ako je adenopatiju potvrdio CT ili PET, neophodna je biopsija limfnog čvora (pod kontrolom kompjuterizovane tomografije ili videoasistiranom torakoskopskom hirurģijom). Definitivna dijagnoza PMBCL se ne može postaviti bez patohistološke i imunohistohemijske potvrde bolesti. Laboratorijske analize: krvna slika, laktatdehidrogenaza (LDH), alkalna fosfataza, pokazatelji jetrinih i bubrežnih funkcija pomažu u stadiranju bolesti. Kod 70% obolelih nalazimo povišene vrednosti LDH^[1]. Biopsija koštane srži se radi za određivanje proširenosti bolesti. Ukoliko se radi o diseminovanoj bolesti, najčešće zahvaćeni ekstranodalni organi su bubrezi, jutra i suprarenalne žlezde. Relapsi se, ukoliko ih ima, dešavaju na bubrezima, jetri i CNSu. Najviše relapsa vidimo u prve dve godine nakon završetka terapije.

Maligne ćelije imunohistohemijski ispoljavaju ekspresiju CD20, CD19, CD22, CD45 i CD79a. Bcl-2 je pozitivan u 80% slučajeva, kod vidimo slabu ekspresiju CD30, CD5, dok su CD10 i CD21 negativni. Procenat ekspresije Ki-67 reflektuje količinu tumorskih ćelija koje kruže i oslobadjaju antigen. Bcl-2 je protein antiapoptoze, neophodan u razvoju i diferencijaciji zdrave B ćelije. Njegova uloga u predviđanju dužine preživljavanja je kontroverzna. Visoke doze bcl-2 se okrivljuju za rezistentnost tumorskih ćelija. Stromalna komponenta je često odsutna kod zahvaćenih limfnih žlezda. Neoplastične ćelije su srednje veličine ili velike, sa bledom citoplazmom i relativno okruglim jedrima^[1,6].

Klinički prognostički faktori uključeni u internacionalni prognostički indeks (IPI) koriste se za procenu ishoda kod bolesnika sa NHL^[7]. Postoje pokušaji modifikacije standardnog IPI kao što su godinama prilagođeni IPI i revidirani (R-IPI)^[8,9]. Navedeni parametri su prognostički validni i primenljivi u kliničkim studijama. Prognostički značaj stadijuma bolesti je dokazan u kliničkim studijama^[9,10]. Međutim, nisu od značaja kod individualizacije terapije jer su oboleli od

PMBCL mladi i imaju tipičnu zahvaćenost medijastinuma. Varijacije u mikroskopskom izgledu ne utiču na dužinu preživljavanja^[11]. Stalni su pokušaji iznalaženja novih morfoloških ili molekularnih markera koji bi imali prognostički značaj. Imunohistohemijski činioci, ekspresija bcl-2, X vezanih inhibitora apoptoze, CDS, FOXP1, PKCbeta, ICAM1, HLA DR, c-FLIP povezuju se sa lošijom prognozom, a ekspresija bcl-6, CO10, LMO2 sa povoljnijim ishodom. Mutacija gena CIITA, koja postoji u oko 40% slučajeva non Hočkinovog medijastinalnog B-limfoma i 15% svih slučajeva Hočkinovog limfoma se takođe prati.

Patohistološki razlikujemo tri morfološke varijante tumora, centroblastičnu, imunoblastičnu i anaplastičnu^[1]. Podela DLBCL na ćelije porekla germinativnog centra (GCB) i profil aktiviranih B ćelija (ABC) ima klinički značaj, jer GCB tip ima značajno bolji ishod, sa petogodišnjim preživljavanjem 60% u odnosu na 35% kod ABC^[1]. Bcl2 je protein antiapoptoze, neophodan u razvoju i diferencijaciji zdrave B ćelije. Visoke doze Bcl2 se okrivljuju za rezistentnost tumorskih ćelija na hemoterapiju. Visok proliferativni indeks, Ki-67 povezan je sa lošijim preživljavanjem i brzim tokom bolesti^[1]. Visok proliferativni indeks čini DLBCL osetljivijim na hemoterapiju. Hans i saradnici su predložili takozvani „Hans classifier“, algoritam baziran na imunohistohemijskoj ekspresiji sledećih markera: CD10, bcl-6 i MUM-1/IRF4^[12]. CD10 i Bcl6 su u pozitivnoj korelaciji sa boljim ishodom a IRF4/MUM1 sa lošijim^[12]. Difuzni B krupnoćelijski limfomi porekla germinativnog centra (GCB) su imunohistohemijski CD10+ (>30% ćelija) ili CD10-, BCL-6+ i IRF4/MUM-1-1^[1]. Svi ostali slučajevi su non-GCB tip. Ovakav pristup omogućava široku praktičnu primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Od izuzetnog značaja je identifikovati one pacijente koji mogu imati koristi od agresivnijeg terapijskog pristupa^[11]. Skoriji radovi su identifikovali PMBCL kao bolest koja na molekularnom nivou zavisi od REL, JAK-STAT, PDL1/PDL2 i nuklearnog faktora k-B (NFKB)^[12,13,14].

Standardna terapija se sastoji od imuno-hemoterapije. U eri terapije R-CHOP protokolom petogodišnje preživljavanje je 60%-65%^[15,16]. Prvi put posle dvadeset godina, postignuto je produženje ukupnog preživljavanja u odnosu na primenu samo hemoterapije, sa 30% na 52%^[1,16]. Bezbednost primene rituksimaba dokazana je na preko 540 000 bolesnika širom sveta. Rituksimab nije sposoban da sam pobedi ovaj tumor, ipak je potrebna pomoć citostatika. Razvijeni hemoterapijski protokoli su pokazali visok stepen izlečenja, kod odraslih i kod dece^[16,17,18]. Lošu prognozu imaju slučajevi sa zahvaćenim susednim visceralnim organima, efuzijom pleure i perikarda i lošim opštim stanjem^[19].

Istraživanja su u toku i stalno se objavljuju rezultati novih studija sa ciljem iznalaženja novih i efikasnijih terapijskih protokola koji će dovesti do duže remisije, produženja ukupnog preživljavanja, manje toksičnosti primenjenih lekova kao i opravdanosti primene zračne terapije kao nastavku lečenja. Etopozid, doxorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prednizon i rituksimab (DA-EPOCH-R) protokol daju ohrabrujuće rezultate. Multinacionalna retrospektivna analiza koja je uključila 426 pacijenata, dokazala je superiornost MACOP-B (metotreksat, leukovorin, adriamicin, ciklofosamid, vinkristin, prednizon, bleomicin) i VACOP-B (etopozid, adriamicin, ciklofosamid, vinkristin, prednizon, bleomicin) terapijskog izbora^[5]. U toku su prospektivne studije koje analiziraju korist PET skener pretraga u proceni remisije^[20]. Jedna prospektivna studija je sa odličnim rezultatima tretirala 51 pacijenta sa DA-EPOCH-R i filgrastimom bez zračenja. Njih 97% je ušlo u kompletnu remisiju^[16]. Druga

studija ukazuju na superiornost MACOP-B protokola^[21]. Uloga radioterapije je predmet debata i nema koncenzura u kojim slučajeva treba da se primeni. Puno pacijenata je dobilo dodatnu zračnu terapiju premda njena neophodnost nije jasno preporučena^[16,22]. Optimalan terapijski pristup je definisan podacima prospektivnih studija sa malim brojem pacijenata. Relapsi se dešavaju u više od 20% slučajeva, i agre-

sivniji pristupi terapiji se i dalje razvijaju. Naša pacijentkinja je ušla u kompletnu remisiju na primenjenu imunohemoterapiju bez dodatnog zračne terapije. Praćenje PET skenerom se čini najracionalnijim pristupom. Skorija istraživanja koja rasvetljavaju molekularne mehanizme PMBCL mogu ići u prilog razvoja ciljane terapije na tom nivou.

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffa ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
2. Bhatt VR, Mourya R, Shrestha R, Armitage JO. Primary mediastinal large Bcell lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:476-85.
3. Traverse-Glehen AL, Verney A, Gazzo S, et al. Splenic diffuse red pulp lymphoma has a distinct pattern of somatic mutations amongst B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2017;58:666-75.
4. Isaacson PG, Norton AJ, Addis BJ. The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet.* 1987;2:1488-1491.
5. Zinzani PL, Martelli M, Poletti V, et al. Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin's lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas. A project of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2008;93:1364-71.
6. Pileri SA, Gaidano G, Zinzani PL, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol.* 2003;162:243-53.
7. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329:987-94.
8. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (RIP1) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Blood.* 2007;109(5): 1857-61.
9. Hamlin PA, Zelcnetz AD, Kewalramani T, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2003;102:1989-96.
10. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has 'high-risk' disease) *Blood.* 1994;83:1165-71.
11. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103:275-282.
12. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;116:3268-3277.
13. Weniger MA, Gesk S, Ehrlich S, et al. Gains of REL in primary mediastinal B-cell lymphoma coincide with nuclear accumulation of REL protein. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007;46(4):406-415.
14. Twa DD, Chan FC, Ben-Neriah S, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2014;123:2062-2065.
15. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015;125:22-32.
16. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;368:1408-16.
17. Minard-Colin V, Brugleres L, Reiter A, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol.* 2015;33:2963-74.
18. Woessmann W, Lisfeld J, Burkhardt B. NFIL-BFM Study Group. Therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(3):282-283.
19. Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, et al. Prognostic significance of pleural or pericardial effusion and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study in Japan. *Haematologica.* 2014; 99:1817-25.
20. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood.* 2015;126:950-956.
21. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by Gallium scan in 50 patients. *Blood.* 1999;94(10):3289-3293.
22. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol.* 2006;17(1):123-130.