MIKROCELULARNI KARCINOM PLUĆA U BOLESNIKA S HEPATOSPLENIČNIM T-STANIČNIM LIMFOMOM: PRIKAZ BOLESNIKA

MICROCELLULAR LUNG CARCINOMA IN PATIENT WITH HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMA: A CASE REPORT

MATKO KALAC, SLOBODANKA OSTOJIĆ, SLAVKO GAŠPAROV, ANA PLANINC-PERAICA, MARA DOMINIS, BRANIMIR JAKŠIĆ*

Deskriptori: Karcinom malih stanica – komplikacije; Plućni tumori – komplikacije; T-stanični limfom – komplikacije; Slezena, tumori – komplikacije; Jetreni tumori – komplikacije; Antitumorski kombinirani kemoterapijski protokoli

Sažetak. Hepatosplenični T-stanični limfom (HSTSL) rijedak je oblik ekstranodalnog ne-Hodgkinova limfoma koji potječe od citotoksičnih T-stanica i manifestira se infiltracijom sinusoidne slezene, jetre i koštane srži. Klasifikacijom malignih limfoma Svjetske zdravstvene organizacije svrstan je u skupinu perifernih T-staničnih novotvorina. Tijek bolesti je vrlo agresivan s medijanom preživljavanja od 8 do 16 mjeseci unatoč polikemoterapiji. Prikazujemo slučaj bolesnika (48 g.) koji je primljen na bolničko liječenje zbog malaksalosti, gubitka na tjelesnoj težini, noćnog znojenja i pancitopenije i kod kojega se tijekom kliničke obrade posumnjalo na HSTSL. Dijagnoza je potvrđena patohistološki nakon splenektomije, a radi se o prvom slučaju ovog tipa limfoma u KB »Merkur«. S obzirom na objavljene loše rezultate liječenja standardnom kemoterapijom po shemi CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon), odlučeno je da se kao prva linija terapije limfoma pokuša terapija po shemi FED (fludarabin, ciklofosfamid, prednizon). Prema našim spoznajama do sada nisu objavljeni rezultati primjene ove kemoterapijske sheme za ovaj rijetki oblik tumora. Bolesnik je primio 6 ciklusa kemoterapije koju je dobro podnio i bio je u dobru kliničkom stanju. Nakon završetka 6. ciklusa dijagnosticiran mu je mikrocelularni karcinom pluća, zbog čega je primio tri ciklusa kemoterapije po protokolu PE (cisplatina, etopozid).

Descriptors: Carcinoma, small cell – complications, Lung neoplasms – complications; Lymphoma, T-cell – complications; Splenic neoplasms – complications; Liver neoplasms – complications; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

Summary. Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) is a rare form of extranodal non-Hodgkin lymphoma derived from cytotoxic T-cells, usually manifesting by sinusoidal infiltration of spleen, liver and bone marrow. In 1997 World Health Organization classified malignant lymphomas and placed HSTCL among peripheral T-cell neoplasms. The course of the diseases is usually very agressive with a median survival time of 8 to 16 moths despite multiagent chemotherapy. We present a case of a 48-year-old male patient whose initial symptoms were fatigue, weight loss and night sweats, which were followed by splenomegaly and pancytopenia. After clinical examination we suspected him to have HSTCL which was proved pathohistologically upon splenectomy and it is the first case of this lymphoma diagnosed in »Merkur« Clinical Hospital. As a first line of lymphoma therapy we decided to apply FED course (fludarabine, cyclophosphamide, prednisone), being aware of the published poor results the standard CHOP chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) yields. As far as we know, the results of this chemotherapy course in the therapy of this tumor have never been published. The patient underwent 6 courses of FED therapy, which he tolerated well and was in good clinical condition. Upon the completion of the 6th course of therapy he was diagnosed with lung anaplastic microcellular carcinoma and was treated with 3 course of PE therapy (cisplatin, etoposide).

Liječ Vjesn 2006;128:76–78

SZO je u svojoj klasifikaciji neoplastičnih bolesti hematopoetskog i limfnog sustava iz 1997. g. klasificirala hepatosplenični T-stanični limfom kao rijedak oblik perifernog, ekstranodalnog ne-Hodgkinova limfoma.[1] Dijeli se na αβ i γδ-tip prema vrsti T-staničnog receptora (TCR) na površini stanice koji se sastoji od αβ ili γδ-heterodimera povezanog s CD3-kompleksom bjelančevina. Većina perifernih T-limfocita kod čovjeka izražava αβ-TCR, a samo manji postotak (1–10%) γδ-TCR. Za razliku od toga većina hepatosplenič nih T-staničnih limfoma (HSTSL) građena je od T-limfocita koji na površini stanice imaju γδ-TCR. Primjetan je relativno visok postotak (15–19%) slučajeva koji su opisani kod bolesnika nakon transplantacije nekoga solidnog organa, najčešće bubrega i kontinuirane imunosupresivne te-

* **Odjel za hematologiju, Interna klinika, Klinička bolnica »Merkur«** (Matko Kalac, dr. med.; doc. dr. sc. Slobodanka Ostojić, dr. med.; doc. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, dr. med.; prof. dr. sc. Branimir Jakšić, dr. med.); **Odjel za patologiju, Klinička bolnica »Merkur«** (dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.; prof. dr. sc. Mara Dominis, dr. med.)

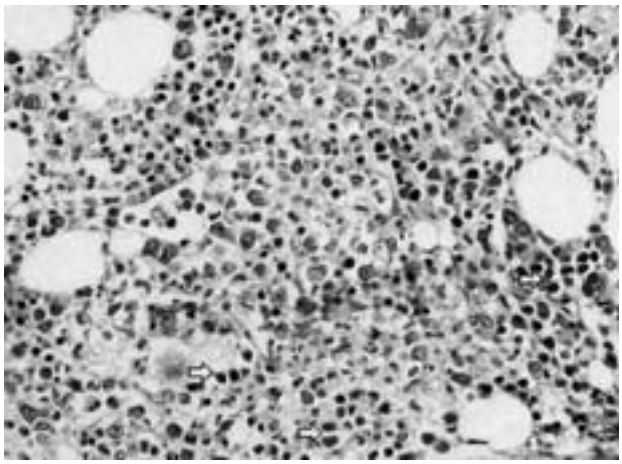
Adresa za dopisivanje: Dr. M. Kalac, Odjel za hematologiju, Interna klinika, Klinička bolnica »Merkur«, Zajčeva 19, 10 000 Zagreb

Primljeno 22. veljače 2004., prihvaćeno 25. listopada 2005.

rapije.[2] Za razliku od ostalih oblika posttransplantacijskih limfoma većina slučajeva HSTSL ne dovodi se u vezu s Epstein-Barrovim virusom (EBV). Češće se javlja u muškaraca (omjer M:Ž 5:1) mlađe i srednje životne dobi (srednja dob 34 godine). Prvi simptomi bolesti jesu B-simptomi[3] – vrućica, intenzivno znojenje, pretežito noću i gubitak na težini. Svi bolesnici imaju splenomegaliju, a velika većina trombocitopeniju i hepatomegaliju. Rjeđa je masivna infiltracija koštane srži, anemija i leukemična slika limfoma, dok su vrlo rijetko ili gotovo nikada zahvaćeni llimfni čvorovi i koža. Morfološki se radi o srednje velikim limfocitima jednolična oblika, oskudne citoplazme s kondenziranim kromatinom i mjestimice vidljivim nukleolima, koji u prvom redu infiltriraju i dilatiraju sinuse crvene pulpe slezene.[8] U jetri se tumorske stanice nalaze u sinusoidnim kapilarama bez oštećenja hepatocita ili Kiernanovih portalnih prostora, a u koštanoj srži u dilatiranim sinusima. Imunohistokemijski, sve stanice daju pozitivnu reakciju na CD2, CD3 i TIA-1, nešto rjeđe CD7 i CD56,[7] a samo kadkad je pozitivna ekspresija CD8 i CD16 molekula.[4,6] Prema dostupnoj literaturi većina bolesnika je primala standardnu terapiju po shemi CHOP s vrlo lošim rezultatima. Samo u dva pacijenta koji su nakon uvodne terapije platinom i citarabinom prošli autotransplantaciju perifernih matičnih stanica opisana je potpuna remisija koja je trajala do 52 mjeseca.[5] Zbog rijetkosti bolesti i agresivnog tijeka u literaturi nije opisana pojava sekundarne neoplazme uz HSTSL. Cilj ovoga rada je opisati vrlo rijedak oblik limfoma kod našeg bolesnika, učinak terapije po shemi FED (fludarabin, ciklofosfamid, prednizon) i pojavu sekundarne neoplazme na plućima.

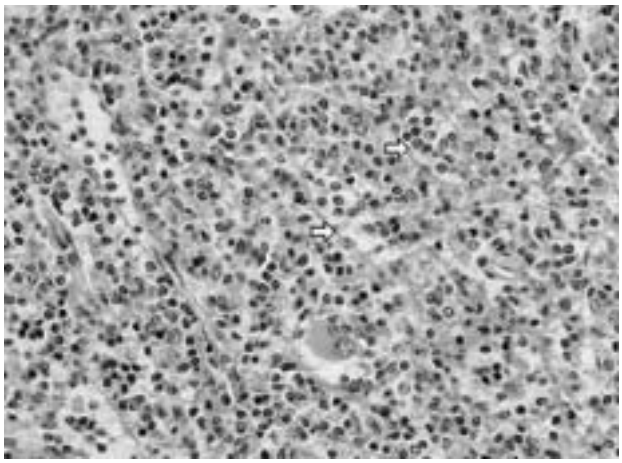
Prikaz bolesnika

U rujnu 2002. kod našeg je bolesnika otkrivena leukopenija i splenomegalija tijekom kliničke obrade boli u kralježnici. S obzirom na to da se dobro osjećao, nije učinjena dodatna hematološka obrada od liječnika opće medicine sve do svibnja 2003. kada se hospitalizira u našoj klinici s već izraženim B-simptomima. Fizikalnim pregledom našla se izrazita splenomegalija koja je iznosila 20 cm ispod lijevoga rebrenog luka. Laboratorijski nalazi su bili ovi: L 1,64×10^9/L, E 3,38×10^{12}/L, Hb 93g/L, Tr 36×10^9/L, povišena je bila koncentracija CRP-a (10,1 mg/L) i IgA (5,1 g/L). U elektroforezi serumskih bjelančevina nađene su snižene vrijednosti albumina (36,2 g/L) te porast γ-globulina (20,7 g/L). Radiološka snimka toraksa bila je unutar normalnih granica, a UZ nalaz abdomena je dokazao izrazitu splenomegaliju s uzdužnim promjerom većim od 300 mm. Imunofenotipizacija stanica punktata koštane srži protočnom citometrijom pokazala je da se radi o CD2+, CD3+, CD7+, CD16+, CD56+, CD1a–, CD4–, CD5–, CD8– stanicama. Patohistološkom analizom bioptata koštane srži nađena je hipercelularna srž s reduciranim masnim stanicama i sunusoidalnim infiltratima malih do srednje velikih limfocita (slika 1). Kako se imunohistokemijski radilo o CD2+, CD3+, CD7+, a CD20– limfocitima, nalaz je govorio u prilog T-limfoproliferativne bolesti. Molekularnom analizom preuredbe gena TCR γ iz uzorka koštane srži dokazana je T-monoklonalna stanična proliferacija. Predložena je splenektomija koja je učinjena u srpnju 2003. Slezena je težila 4025 g, veličine 34×32×11 cm, glatke sjajne kapsule s mesnatim i jednolično smeđastim parenhimom na prerezu. Histološki se radilo o izrazito reduciranoj, mjestimice potpuno nestaloj bijeloj pulpi. Izrazito je bila proširena crvena pulpa, i to na račun dilatiranih sinusa u kojima su se osim nešto granulocita i pokojeg megakariocita našle srednje velike jednolične stanice oskudne svijetle citoplazme s kondenziranim kromatinom i mjestimice vidljivim sitnim nukleolima (slika 2). Imunohistokemijski, stanice su bile pozitivne na CD2, CD3, CD56 i TIA-1, a negativne na EBV-LMP, što govori protiv infekcije Epstein-Barrovim virusom. Billrothovi tračci bili su uredna izgleda. Patohistološki nalaz odgovarao je T-limfoproliferativnoj bolesti odnosno hepatosplenič nom T-staničnom limfomu. Pozitivan nalaz preuredbe gena TCR γ pretpostavlja da se u ovom slučaju radi o γδ-HSTSL-u. Kako nismo mogli PCR-metodom odrediti δ-T-stanični receptor, ne možemo sa sigurnošću tvrditi da se radi γδ-HSTSL-u.



Slika 1. *Prošireni sinusi koštane srži ispunjeni su tumorskim stanicama (strelice). HE, ×200*

Figure 1. *Dilated bone marrow sinuses are filled with tumour cells (arrows). HE, ×200*



Slika 2. *Prošireni sinusi crvene pulpe slezene ispunjeni su tumorskim stanicama (strelice). HE, ×120*

Figure 2. *Spleen – dilated sinuses of the red pulp are filled with tumour cells (arrows). HE, ×120*

Bolesnik je ponovno hospitaliziran u kolovozu 2003. radi evaluacije stanja nakon splenektomije. Hematološki nalazi su bili: L 6,7×10^9/L, E 3,95×10^{12}/L, Hb 103 g/L, Tr 220×10^9/L. I dalje je bila povišena koncentracija IgA (5,4 g/L), sa smanjenim omjerom albumina i γ-globulina. Zaključeno je da kliničko stanje zadovoljava i preporučena je kontrola u dnevnoj bolnici.

U veljači 2004. dolazi do pogoršanja stanja kada se u statusu nađu ascites, edemi nogu i hepatomegalije (jetra se palpirala 6 cm ispod desnoga rebrenog luka). Laboratorijski nalazi su bili: L $10{,}68\times10^9$/L, E $4{,}66\times10^{12}$/L, Hb 132 g/L, Tr 46×10^9/L, ukupni bilirubin 97 μmol/L, AST 22 ij/L, ALT 11 ij/L, alkalna fosfataza 133 ij/L, LDH 226 ij/L, PV 0,37, antitrombin III 0,32 i fibrinogen 1,3 g/L. UZ nalaz abdomena pokazivao je obilnu količinu ascitesa i jetru povećanu do 200 mm u medioklavikularnoj liniji. Svi ovi nalazi su upućivali na vjerojatnu infiltraciju jetre, međutim zbog niskog broja trombocita i sniženog PV-a biopsije jetre, kojom bi se ona dokazala, nije učinjena. Zbog loših rezultata standardne terapije kod ovog oblika limfoma, odlučeno je da se bolesnik liječi po shemi FED. Do rujna 2004. primio je 6 ciklusa terapije, koju je dobro podnio, a hematološki nalazi bili su u granicama normale. CT toraksa koji je učinjen prije 1. ciklusa terapije nije pokazivao medijastinalnu limfadenopatiju niti znakove infiltrativnih promjena u plućnom parenhimu. Nakon završetka šestog ciklusa terapije na fizikalnom pregledu otkriven je povećani limfni čvor na vratu koji je punktiran i citološki nalaz je govorio za metastazu karcinoma. Kako je naš bolesnik bio pušač više od 20 godina, upućen je pulmologu te je bronhocitološkom obradom dijagnosticiran anaplastični mikrocelularni karcinom pluća na bifurkaciji lijevoga glavnog bronha. Odlučeno je da se bolesnik stavi na terapiju po PE (cisplatina, etopozid) protokolu. Primio je 3 ciklusa nakon čega dolazi do pogoršanja općeg stanja, zbog čega je hospitaliziran na našem odjelu u veljači 2005. Tom prilikom nije nađeno znakova aktivnosti limfoma, a ultrazvučno su otkrivene opsežne sekundarne promjene jetre. Citološkom punkcijom opisanih promjena otkriju se stanice pozitivne na epitelne markere (Ber EP4 i citokeratin 18), što odgovara mikrocelularnom karcinomu pluća. Bolesnik je upućen da se javi nadležnom onkologu te je preminuo u ožujku 2005.

Zaključci i rasprava

Prikazali smo slučaj vrlo rijetkog i agresivnog oblika limfoma u četrdesetosmogodišnjeg bolesnika te pojavu sekundarne neoplazme pluća. U većini dostupne literature o ovoj bolesti prikazani su također pojedinačni slučajevi što otežava donošenje općenitih zaključaka. Jedina iznimka je serija od 21 bolesnika iz 2003., opisana od Belhadja i sur., koji su 1990. i opisali prvi slučaj HSTSL-a. Značajan postotak slučajeva (15–19%) u toj seriji jesu posttransplantacijski oblici limfoma, što indicira postavku da prolongirana imunosupresivna terapija može favorizirati razvoj ove bolesti. Bitno je spomenuti da kod većine bolesnika ne postoji povezanost HSTSL-a s infekcijom EBV-om. Stoga, za razliku od ostalih posttransplantacijskih limfoma, prestanak ili redukcija imunosupresivne terapije ne utječe na klinički tijek bolesti. U odnosu na podatke iz te serije, naš je pacijent stariji od tipično zahvaćene populacije. Svi ostali podaci karakteristični su za većinu bolesnika s HSTSL-om. Naime, prezentirao se B-simptomima i vrlo karakteristično splenomegalijom s tipičnim patohistološkim nalazom. Zahvaćenost koštane srži ustanovljena je biopsijom, ali infiltraciju jetre nismo uspjeli dokazati. Trombocitopenija koja se opisuje u gotovo svim slučajevima u medicinskoj literaturi također je bila prisutna. Mogući mehanizmi nastanka pancitopenije jesu infiltracija koštane srži i lučenje citokina, pogotovo interferona γ, od strane malignih stanica. Bitna je karakteristika trombocitopenije da se pojavljuje kao znak relapsa bolesti čak i nakon splenektomije, što dokazuje da je uloga citokina u njezinu nastanku možda važnija od uloge splenomegalije. Kod našeg bolesnika trombocitopenija je dokazana prilikom prve hospitalizacije, a nakon splenektomije broj trombocita se normalizira. Do ponovnog pada broja trombocita dolazi zbog pogoršanja bolesti u veljači 2004. Infekcija EBV-om nije dokazana, što je tipično za ovaj limfom. Standardna indukcijska terapija za HSTSL je polikemoterapija po shemi CHOP. Znajući za loše rezultate standardne terapije u liječenju ovog oblika limfoma te za dugoročnije preživljenje dvoje pacijenata koji su bili na platina-citarabinskoj indukcijskoj terapiji, odlučili smo svog bolesnika staviti na FED-protokol, koji je dobro podnosio sve do trenutka kada je dijagnosticirana sekundarna neoplazma. Postavlja se pitanje međusobne interakcije ovih dviju neoplazma. Naime, vrlo je teško odgovoriti koji se tumor prvi pojavio, mogu li maligni limfociti sekrecijom limfokina potaknuti rast karcinoma pluća i koji je utjecaj FED-terapije na malignu transformaciju stanica. Budući da je karcinom pluća česta bolest te uzimajući u obzir pušačku anamnezu našeg bolesnika, pojava ovih dvaju tumora u kratkom razdoblju je najvjerojatnije slučajna.

LITERATURA

1. *Steurer M, Stauder R, Gruenewald K i sur.* γδ-T-cell lymphoma with leukemic course after renal transplantation. Hum Pathol 2002;33:253–8.
2. *de Wolf-Peeters C, Achten R.* γδ T-cell lymphoma: a homogeneous entity? Histopathol 2000;36:294–305.
3. *Nosari A, Oreste PL, Biondi A i sur.* Hepatosplenic γδ T-cell lymphoma: a rare entity mimicking the hemophagocytic syndrome. Am J Hematol 1999;60:61–5.
4. *Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M i sur.* Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic γδ T-cell origin. Blood 1996;88:4265–74.
5. *Belhadj K, Reyes F, Farcet JP i sur.* Hepatosplenic γδ T-cell lymphoma is a rare clinicopathological entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. Blood 2003;102:4261–9.
6. *Ahmad E, Kingma DW, Jaffe ES, Schrager JA i sur.* Flow cytometric immunophenotypic profiles of mature gamma delta T-cell malignancies involving peripheral blood and bone marrow. Clin Cytometr 2005; 67:6–12.
7. *Wei SZ, Liu TH, Wang DT i sur.* Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma. W J Gastroenterol 2005;11:3729–34.
8. *Munir J, Preston G, Polish R.* Case report: a common presentation of a rare disease – hepatosplenic T-cell lymphoma. Haw Med J 2004;63: 341–3.