



Ekstranodusni non-Hodgkinov limfom marginalne zone sa plućnom lokalizacijom: desetogodišnje iskustvo

Extranodal marginal zone non Hodgkin's lymphoma of the lung: a ten-year experience

Violeta Milošević, Andrija Bogdanović, Snežana Janković,
Maja Peruničić Jovanović, Biljana Mihaljević

Klinički centar Srbije, Institut za hematologiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. *Bronchus-associated lymphoid tissue* (BALT) limfom redak je podtip ekstranodusnih B-ćelijskih limfoma marginalne zone, koji čini 10% svih MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) limfoma. Ova vrsta limfoma spada u grupu indolentnih limfoma sa lokalizovanom bolešću kod 65–70% bolesnika. Cilj rada bio je retrospektivna analiza toka i ishoda lečenja bolesnika sa ovom vrstom limfoma. **Metode.** Analizirano je osam bolesnika sa BALT limfomom, dijagnostikovanih i lečenih u Institutu za hematologiju Kliničkog centra Srbije, u periodu od januara 1998. do aprila 2008. godine. **Rezultati.** Ispitivanu grupu činila su dva bolesnika muškog i šest bolesnika ženskog pola, srednje starosti 64 godine (raspon 37–67 godina). Šest bolesnika imalo je nespecifičnu respiratornu simptomatologiju, dok su B-simptomi bili prisutni kod svih ispitanika. Analize za virusne markere antiHCV, antiHIV i HbsAg bile su negativne. Troje bolesnika imalo je Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis i tuberkulozu pluća. Kod sedam bolesnika dijagnoza bolesti postavljena je nakon transbronhijalne biopsije tumorske mase pluća, dok je kod jednog urađena otvorena biopsija pluća. Patohistološkom analizom potvrđeno je da se radi o B-ćelijskom non-Hodgkinovom limfomu (B-NHL) marginalne zone pluća sa tipičnim imunofenotipom: CD20+/CD10-/CD5-/CyclinD1-/CD23-/IgM- sa niskim proliferativnim

indeksom (Ki-67+ kod manje od 20% ćelija). Prema modifikovanoj klasifikaciji Ferraro, pet bolesnika imalo je lokalizovanu bolest (klinički stadijum – KS I–III), a troje je bilo u IV stadijumu E KS, sa *bulky* tumorskom masom kod tri bolesnika. Svi bolesnici imali su *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans status (PS) 0 ili 1. Pet bolesnika lečeno je primenom monoterapije hlorambucilom, dok je kod tri bolesnika primenjen polihemioterapijski protokol CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon). Kompletna remisija (KR) bolesti postignuta je kod pet bolesnika, od kojih je četvoro lečeno primenom hlorambucila, dok je kod tri postignut parcijalni odgovor (PR). Medijska praćenja bila je 49 meseci (raspon 6–110 meseci). Kod tri bolesnika nakon primene monoterapije hlorambucilom došlo je do relapsa bolesti u druga ekstranodalna mesta (medijska relapsa 24 meseci, raspon 12–36 meseci), kada je primenjen CHOP protokol sa postizanjem dobrog PR. **Zaključak.** Limfome BALT karakteriše lokalizovana bolest sa postizanjem KR u velikom procentu nakon primene monoterapije hlorambucilom i CHOP protokola sa dobrom prognozom.

Ključne reči:

limfom, nehoćkinov; bronhusi, neoplazme; neoplazme, određivanje stadijuma; remisija, indukcija; lečenje kombinovanjem antineoplastika, protokoli.

Abstract

Background/Aim. *Bronchus-associated lymphoid tissue* (BALT) lymphoma is a rare subtype of low grade marginal zone B cell lymphoma representing 10% of all MALT lymphomas. The purpose of this study was to analyze the outcome of this group of patients comparing prognostic parameters and therapy modalities. **Methods.** A total of eight patients with BALT lymphoma had diagnosed between January 1998 – April 2008 at the Institute of Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, and they were included in this retrospective analysis. **Results.** Male/female ratio was 2/6, the median age was 64 years (range 37–67 years).

Six patients had nonspecific respiratory symptoms and all of them had B symptoms. The patients were seronegative for HIV, HCV and HBsAg. Three patients had Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and pulmonary tuberculosis, respectively. Seven patients were diagnosed by transbronchial biopsy and an open lung biopsy was done in one patient. Patohistological findings revealed lymphoma of marginal zone B cell lymphoma: CD20+/CD10-/CD5-/CyclinD1-/CD23-/IgM- with Ki-67+<20% of all cells. According to the Ferraro staging system, five patients had localized disease (CS I–III) and three had stage IV; bulky tumor mass had 3 patients. All patients had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0 or 1. Five

patients received monochemotherapy with chlorambucil and 3 were treated with CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone). A complete response (CR) was achieved in 5 patients and a partial response (PR) in 3 of them, treated with chlorambucil monotherapy and CHOP regimen. All patients were alive during a median follow-up period of 49 months (range 6–110 months). Three patients relapsed after monochemotherapy into the other extranodal localization. They were treated

with CHOP regimen and remained in stable PR. **Conclusion.** BALT lymphoma tends to be localised disease at the time of diagnosis, responds well to monochemotherapy with chlorambucil and has a favourable prognosis.

Key words:

lymphoma, non-hodgkin; bronchial neoplasms; neoplasm staging; remission induction; antineoplastic combined chemotherapy protocols.

Uvod

Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) limfom redak je podtip ektranodusnih B-ćelijskih limfoma marginalne zone, čineći 70–90% svih primarnih limfoma pluća, 10% MALT limfoma i 0,5–1% svih maligniteta pluća¹. Limfomi BALT prezentuju se u vidu solitarnih ili multiplih nodularnih promena ili stvaranjem velikih tumorskih masa u plućnom parenhimu unilateralno ili bilateralno. Takođe, mogu biti prisutne medijastinumska i hilusna limfadenopatija².

Bolest se najčešće otkriva slučajno nakon rutinske radiografije pluća, pošto je većina bolesnika bez simptoma. Ako postoje simptomi, onda su to nespecifični respiratorni simptomi: kašalj, otežano disanje, bol u grudima i hemoptizije^{2,3}. Oko 20–40% bolesnika ima B simptome, kao što su povišena telesna temperatura, gubitak telesne mase ili pojačano noćno znojenje. Ova vrsta non-Hodgkinovog limfoma (NHL) najčešće se javlja u starosnom dobu preko 60 godina, sa blagom predominacijom muškog pola³.

Iako spada u grupu indolentnih limfoma, gde većina bolesnika ima lokalizovanu bolest (65–70%), terapijski pristup je različit zbog specifičnosti lokalizacije⁴. U zavisnosti od kliničkog stadijuma (KS) bolesti, koji se određuje prema klasifikaciji Ann Arbor modifikovanoj prema klasifikaciji Ferraro⁵ i internacionalnom prognoznom indeksu (IPI)^{4,5}, terapijski modaliteti mogu biti različiti i to: primena monoterapije (chlorambucil ili ciklofosfamid), kombinovane hemioterapije (CHOP i CHOP-like protokoli – ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon) ili primena radioterapije (RT)^{6,7}. U okviru različitih studija primenjuju se u kombinaciji fludarabin i mitoksantron, potom kladribin, talidomid i imunoterapija sa anti CD-20 monoklonskim antitelom – rituksimabom⁸.

Bez obzira na modalitet lečenja, dosadašnji radovi pokazuju visoku stopu terapijskog odgovora kod oko 95% bolesnika, sa nešto većim procentom kompletnih remisija (KR) u odnosu na parcijalnu remisiju (PR)⁹.

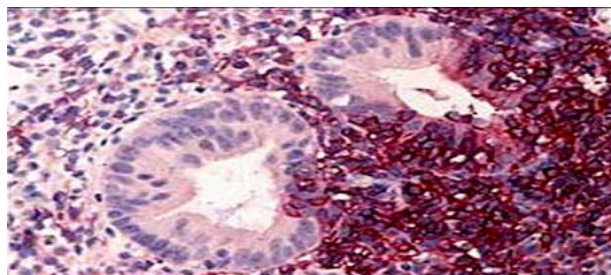
Metode

U periodu od januara 1998. do aprila 2008. godine, u Institutu za hematologiju Kliničkog centra Srbije dijagnostikovano je i lečeno osam bolesnika sa BALT limfomom. Kod jednog bolesnika rađena je dijagnostička torakotomija, dok je kod ostalih sedam bolesnika dijagnoza postavljena nakon transbronhijalne biopsije tumorske promene pluća, verifikovane radiografijom i kompjuterizovanom tomografijom (KT)

grudnog koša. Patohistološka analiza (PH), sa dodatnom imunohistohemijskom analizom dobijenih uzoraka, potvrdila je dijagnozu B-ćelijskog nehoćinskog limfoma, marginalne zone limfnih folikula, odnosno, imajući u vidu lokalizaciju, tzv. BALT limfom.

Svi biopsijski uzorci fiksirani su u 10% formalinu, kalupljeni u BIO-PLAST EXTRA (Bio-Optica, Milano, Italy). Isečci debljine 4 µm dehidratirani su i deparafinisani u skladu sa standardnim procedurama, i zatim obojeni sledećim metodama: hematoksilin-eozin, Giemsa i retikulin (Gordon Sweet). Za imunohistohemijsku analizu nakon pretretmana zagrevanjem u mikrotalasnoj pećnici u 0,01 mol/L citratnom puferu pH8 u trajanju od 20 minuta, urađena je inkubacija primarnim antitelima: CD20, CD79α, CD3, CD5, IgM, CD43, CD 23, bcl-2, Cyclin D1, Ki 67. Imunoreakcija je izvedena standardnom tehnikom imunoperoksidaze, koristeći avidin-biotin kompleks metodu, sa diaminobenzidin hromogenom (Dako LSAB 2 HRP).

Morfološke karakteristike tumora prikazane su na slici 1, a imunohistohemijska analiza pokazala je tipičan imunofenotip: CD20+/CD10-/CD5-/CyclinD1-/CD23-/IgM- sa niskim proliferativnim indeksom (Ki-67+ kod manje od 20% ćelija kod svih bolesnika).



Sl. 1 – Patohistološke karakteristike limfoma BALT – neoplastična ćelija tipično infiltrišu epitel formirajući limfoepitelnu leziju (CD-20 pozitivna)

Prema sistemu stadiranja Ann Arbor, koji su modifikovali Ferrar i sar, bolesnici su raspoređeni u kliničke stadijume i to: KS IE (podrazumeva unilateralnu ili bilateralnu lokalizaciju u plućima); KS II 1E (plućna prezentacija sa hilusnom limfadenopatijom), KS II 2E (plućna prezentacija sa medijastinumskom limfadenopatijom), KS 2EW (plućna manifestacija sa zahvatanjem torakalnog zida i dijafragme), KS III E (plućna manifestacija sa abdominalnom limfadenopatijom) i KS IV E (plućna manifestacija sa zahvatanjem drugih ektranodusnih organa). Pod *bulky* tumorskom masom smat-

rala se veličina tumora prečnika od 5 cm. Određen je internacionalni prognosni indeks (IPI) prema sledećim nepovoljnim kliničkolaboratorijskim parametrima: starosno doba preko 60 godina, povišena vrednost laktat-dehidrogenaza (LDH), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans status 2–4, KS III i IV i ektranodusna zahvaćenost više od jedne lokalizacije.

Petoro bolesnika lečeno je monoterapijom hlorambucilom u dozi od 10 mg *per os* dnevno 10 dana u mesecu, u šest terapijskih ciklusa, s tim što je kod jedne bolesnice prethodno urađena terapijska lobektomija donjeg desnog lobusa pluća. Troje bolesnika lečeno je prema CHOP protokolu, pošto su na prezentaciji imali diseminovanu ektranodusnu (EN) bolest. Svi bolesnici po završenom lečenju praćeni su u redovnim tromesečnim intervalima.

Rezultati

U tabeli 1 iznete su kliničke i laboratorijske karakteristike osam bolesnika sa BALT limfomom. U pogledu demografskih karakteristika, bilo je dva muškarca i šest žena prosečne starosti 64 godine (raspon 37–67 godina). U skladu sa sistemom stadiranja Ann Arbor, koji je modifikovao Ferraro, petoro bolesnika imalo je lokalizovanu bolest, KS IE i KS IIE, dok je troje imalo uznapredovalu bolest – KS IVE. Kod

bolesnika sa uznapredovalom bolešću, pored lokalizacije u plućima, bila je prisutna infiltracija koštane srži, od kojih je dvoje imalo infiltraciju i parotidnih žlezda i dvoje infiltraciju želuca. Utvrđivanjem indeksa IPI, troje je imalo visok IPI, 3, dok je petoro bolesnika imalo nizak IPI, 2. *Bulky* tumorsku masu imala su tri bolesnika.

Šestoro bolesnika imalo je nespecifičnu respiratornu simptomatologiju u vidu kašlja, otežanog disanja, bola u grudima ili hemoptizija a kod svih je bila prisutna B simptomatologija. Radiografski snimci pluća i KT grudnog koša pokazali su kod šestoro bolesnika prisustvo nodusnih promena u plućima, dok su dva bolesnika imala difuzne promene u plućnom parenhimu (slika 2).

Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis i tuberkulozu pluća imalo je troje bolesnika. Analize na hepatotropne viruse antiHCV i HbsAg, kao i na virus imunodeficijencije (HIV) bile su negativne kod svih bolesnika. Paraprotein IgM u koncentraciji većoj od 50 g/L bio je registrovan kod jedne bolesnice. Četvoro bolesnika bili su pušači.

U inicijalnom lečenju kod petoro bolesnika primenjen je hlorambucil kao monoterapija, dok su tri bolesnika lečena prema protokolu CHOP.

Kompletna remisija postignuta je kod petoro bolesnika nakon inicijalnog lečenja, od kojih je četvoro lečeno hlorambucilom, a PR kod troje bolesnika (tabela 2). Kod svih bole-

Tabela 1

Kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika sa BALT limfomom (n=8)	
Karakteristike	Vrednosti
Godine života, medijana (raspon)	64 (37–67)
Pol, n (%)	
žene	6 (75)
muškarci	2 (25)
Pušenje, n (%)	4 (50)
Autoimunske i/ili druge inflamatorne bolesti, n (%)	3 (37,5)
B simptomi, n (%)	8 (100)
Respiratorni simptomi, n (%)	6 (75)
Promene u plućima, n (%)	
nodalne	6 (75)
difuzne	2 (25)
<i>Bulky</i> tumorska masa, n (%)	3 (37,5)
Klinički stadijum (KS), n (%)	
KS I-II E	5 (62,5)
KS IV E	3 (37,5)
IPI – prognosni indeks, n (%)	
2	5 (62,5)
3	3 (37,5)
Ki 67+ kod manje od 20% ćelija, n (%)	8 (100)
Površina laktat dehidrogenaze, n (%)	3 (37,5)
Paraprotein IgM, n (%)	1 (12,5)

Tabela 2

Primenjena terapija i njen efekat kod bolesnika sa BALT limfomom			
Bolesnici	Inicijalna Th/Efekat	Trajanje remisije (meseci)	Relaps/Th/Efekat
1.	Hlorambucil/ KR	36	/
2.	CHOP/PR	90	/
3.	CHOP/PR	36	/
4.	Hlorambucil/ KR	24	CHOP/PR
5.	Hlorambucil/ KR	34	/
6.	Hlorambucil/ KR	6	/
7.	CHOP/PR	36	Hlorambucil/PR/Exitus
8.	Hlorambucil/KR	12	CHOP/PR

KR – kompletna remisija; PR – parcijalna remisija



Sl. 2 – Radiografija pluća – limfomske promene u desnom plućnom krilu

snika koji su imali IPI 2 postignuta je KR. Medijana praćenja bila je 49 meseci (raspon 6–110 meseci). Nakon postizanja terapijskog odgovora, kod tri bolesnika došlo je do relapsa bolesti sa medijanom od 24 meseca (raspon 12–36 meseci). Relaps bolesti lečen je primenom CHOP protokola sa efektom PR kod svih bolesnika. Jedan bolesnik kod koga je bolest inicijalno bila lokalizovana u plućima i želucu egzistirao je nakon 110 meseci praćenja. U lečenju je primenjen protokol CHOP sa efektom KR. Prvi relaps bolesti dijagnostikovao je nakon 36 meseci sa lokalizacijom u plućima, želucu i parotidnim žlezdama i lečen primenom hlorambucila sa efektom PR. Nakon 90 meseci od početka bolesti, konstatovan je drugi relaps sa identičnom lokalizacijom, kao i u prvom relapsu. Ponovo je primenjen hlorambucil sa efektom PR, ali veoma sporim povlačenjem tumorske mase. Letalni ishod nastupio je nakon 110 meseci praćenja sa znacima progresije bolesti.

Diskusija

Limfom BALT predstavlja redak podtip ekstranodularnih NHL marginalne zone, a mogući uzročnici su hronične infekcije, kako bakterijske, tako i virusne, zatim autoimunske bolesti (Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis, Wegenerova granulomatoza, sistemski eritemski lupus), imunodeficijenta stanja (HIV infekcija) i pušenje. Infekcije i autoimunske bolesti odgovorne su za patogenezu MALT limfoma, s obzirom na stalnu antigensku stimulaciju limfnog tkiva. Prisustvo sistemske bolesti povećava rizik od nastanka limfoma 2 do 5 puta^{5, 10–13}.

U ispitivanoj grupi, troje bolesnika imalo je pridružene bolesti i to Sjögrenov sindrom i reumatoidni artritis, koji su dijagnostikovani tri godine pre postavljanja dijagnoze lim-

foma, i tuberkulozu pluća koja je lečena pet godina pre postavljanja dijagnoze BALT limfoma. Četvoro bolesnika bili su pušači. Slični rezultati pokazani su u radu Ahmeda i sar.³, gde je uočeno da hronična antigenska stimulacija prouzrokovana autoimnim procesom ili perzistentnom infekcijom doprinose nastanku limfoma. U istom radu analizirano je i pušenje kao etiološki uzročnik, ali nije pokazana jasna korelacija sa nastankom BALT limfoma, bez obzira na to što su većinu bolesnika činili pušači^{3, 4, 9}.

Kod većine bolesnika bolest je asimptomatska i otkriva se slučajno, pri rutinskoj radiografiji pluća. Kada su prisutni simptomi, najčešće su to nespecifični simptomi respiratornog sistema ili B simptomi⁸. Kompjuterskom tomografijom grudnog koša moraju se verifikovati promene u plućnom parenhimu i one mogu biti nodusne kod oko 90% bolesnika, zatim trakaste kod preko 60%, a kod oko 40% bolesnika vidaju se polja konsolidacije^{9, 11}. Takođe, mogu biti prisutne hilusna i medijastinumska limfadenopatija¹³.

Šestoro naših bolesnika imalo je nodularne promene, dva difuzne promene u plućnom parenhimu i samo jedna bolesnica uvećene medijastinumske limfne žlezde. Slični rezultati dobijeni su i u istraživanju koje su vršili Varcozy i sar.⁹. Dijagnoza se postavlja nakon torakotomije ili transbronhijalne biopsije tumorskog tkiva i PH analize ili floucitometrije bronhoalveolarnog (BAL) sadržaja¹⁰. U našoj grupi ispitanika, kod sedmoro urađena je transbronhijalna biopsija tumorskog tkiva i kod jedne bolesnice dijagnostička torakotomija.

Terapijski pristup zavisi od kliničkog stadijuma bolesti, kao i veličine tumorske mase, i može biti raznolik. U konvencionalne metode lečenja spadaju: hirurško lečenje, primena hemioterapije (hlorambucil ili ciklofosamid kao monoterapija ili CHOP ili CHOP-like protokoli) i radioterapija kod bolesnika sa malom tumorskom masom ili lokalizovanom bolešću^{10, 13, 14}. U nekim studijama primenjivani su lekovi kao što su fludarabin, mitoksantron, kladribin ili talidomid, kao i imunoterapija rituksimabom^{13, 15}.

U našoj grupi petoro bolesnika dobijalo je hlorambucil u dozi od 10 mg *per os*, 10 dana u mesecu, u šest terapijskih ciklusa, s tim što je kod jedne bolesnice prethodno urađena terapijska lobektomija donjeg desnog lobusa pluća. Troje bolesnika lečeno je protokolom CHOP, pošto su na prezentaciji imali diseminovanu ekstranodusnu bolest. U literaturi se vidi da su i drugi autori imali sličan terapijski pristup^{8, 10}.

Zaključak

Kod bolesnika sa BALT limfomom ukupni odgovor na terapiju postiže se kod oko 95% bolesnika, sa blagom predominacijom postizanja KR u odnosu na PR. Treba imati u vidu da promene u plućnom parenhimu sporo regrediraju, što se može dovesti u vezu sa genetskim aberacijama koje se javljaju kod ovog tipa NHL, što bi u perspektivi moglo biti ispitivano. Takođe, različit terapijski odgovor potiče i od raznog terapijskog pristupa što, svakako, predstavlja izazov za lečenje ove grupe bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. *Isaacson PG*. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol* 1999; 36: 139–47.
2. *Imai H, Sunaga N, Kaira K, Kawashima O, Yanagitani N, Sato K*, et al. Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *Intern Med* 2009; 48(5): 301–6.
3. *Ahmed S, Siddiqui AK, Rai KR*. Low-grade B-cell bronchial associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma. *Can Inves* 2002; 20: 1059–68.
4. *Bolton-Maggs PH, Colman A, Dixon GR, Myskow MW, Williams JG, Donnelly RJ*, et al. Mucosa associated lymphoma of the lung. *Thorax* 1993; 48: 670–2.
5. *Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, Deschamps C, Allen MS, Gentilini P*, et al. Primary non Hodgkin' s lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(4): 993–7.
6. *Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, Osterreicher C, Valencak J, Penz M*, et al. Importance of extensive staging in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. *Br J Cancer* 2000; 83(4): 454–7.
7. *Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, Martelli M, Polletti V, Zaja F*, et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1254–8.
8. *Ahmed S, Kussik SJ, Siddiqui AK, Bhuiya TA, Khan A, Sarenitz S*, et al. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *Eur J Cancer* 2004; 40(9): 1320–6.
9. *Varoczky L, Gergely L, Illes A*. Diagnostics and treatment of pulmonary BALT lymphoma: a report on four cases. *Ann Hematol* 2003; 82(6): 363–6.
10. *Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK*, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101(7) : 2489–95.
11. *Inadome Y, Ikezawa T, Oyasu R, Noguchi M*. Malignant lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) coexistent with pulmonary tuberculosis. *Pathol Int* 2001; 51(10): 807–11.
12. *Graham BB, Mathisen DJ, Mark EJ, Takvorian RW*. Primary pulmonary lymphoma. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(4): 1248–53.
13. *Bae YA, Lee KS, Han J, Ko YH, Kim BT, Chung MJ*, et al. Marginal zone B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue: imaging findings in 21 patients. *Chest* 2008; 133(2): 433–40.
14. *Cadranel J, Wislez M, Antoine M*. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002; 20(3): 750–62.
15. *Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, Poletti V, Stefoni V, Alinari L*, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type of the lung: single-center experience with 12 patients. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(5): 821–4.

Primljen 1. III 2010.
Revidiran 22. VII 2010.
Prihvaćen 27. VII 2010.