

MEDIJASTINALNA MASA KAO PROGNOŠTIČKI FAKTOR HODGKINOVOG LIMFOMA – PRIKAZ BOLESNIKA

Olivera Simonović¹, Ivana Stanković², Tanja Pejčić², Lana Mačukanović-Golubović¹ i Goran Marjanović¹

Mnoge studije su izučavale prognostičke faktore kod bolesnika obolelih od Hodgkinovog limfoma (HB). Danas je definisano sedam najvažnijih prognostičkih faktora. Među njima, kao značajan negativni prognostički faktor izdvaja se stepen raširenosti bolesti u momentu dijagnoze. Cilj rada bio je da pokažemo značaj prisustva medijastinalne mase veće od trećine dijametra grudnog koša u Hodgkinovom limfomu na tok bolesti. Prikazan je slučaj bolesnika P.A. starosti 18 godina. Bolesnik je u momentu dijagnoze bolesti imao zahvaćenost medijastinuma. Pomenuta medijastinalna masa praćena je radiografijom pluća i srca (RTG), kompjuterizovanom tomografijom medijastinuma (CT) i ehokardiografskim pregledom srca (UZ). Bolesnik je lečen protokolima ABVD, GDP, BEACOPP, mini BEAM i zračenjem medijastinuma. Kod ovog bolesnika, medijastinalna masa se održala uprkos lečenju. Tok bolesti pogoršalo je prisustvo rezistentnog perikardnog izliva i bolesnik je tri godine nakon postavljene dijagnoze preminuo. *Acta Medica Medianae 2008;47(4):25-28.*

Ključne reči: Medijastinalna masa, Hodgkinova bolest, prognostički faktor

Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra u Nišu¹
Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra u Nišu²

Kontakt: Olivera Simonović
Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju
Bul. dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš, Srbija
Tel: 018-222-794
E-mail: oljas02@ptt.yu

Uvod

Limfomi pripadaju grupi limfoproliferativnih bolesti uz hroničnu limfocitnu leukemiju i imuno-proliferativna oboljenja. Dele se na Hodgkinovu bolest (HB) i nehodgkinske limfome (NHL) (1).

Zahvatanje medijastinalnih limfnih žlezdi prisutno je kod oko 60% obolelih od HB a kod obolelih od NHL u 20% (2,3).

Najčešći Hodgkinov limfom sa zahvatanjem medijastinuma je tip nodularne skleroze a nehodgkinovog limfoma primarni medijastinalni B ćelijski limfom (PMBCL). Njihovo prisustvo praćeno je povišenom temperaturom, noćnim znojenjem, bolom, gušenjem, zviždanjem u grudima, sindromom gornje šuplje vene (SVCS) i pleuralnim izlivima. U kliničkom radu je najvažniji postupak nakon postavljanja dijagnoze a to je određivanje kliničkog stadijuma bolesti (CS).

Za staging Hodgkinovog limfoma koristi se Ann Arbor klasifikacija, pri čemu se u stadijumu I i II kao loši prognostički faktori navode Bulky bolest, sedimentacija eritrocita viša od 50, ako je bolesnik asimptomatski, više od 3 limfnih regija, prisustvo B simptoma, postojanje ekстранodalne bolesti. Za bolesnike u III ili IV stadijumu bolesti koristi se internacionalni prognostički indeks (IPI) (4).

Ann Arbor staging klasifikacija podrazumeva sledeće stadijume:

CS I zahvaćenost jednog regiona limfnih žlezdi ili ekstralimfatičnog organa (mesta).

CS II Zahvaćenost dva i više limfnih regiona sa iste strane dijafragme ili lokalizavano zahvatanje ekstralimfatičnog organa ili mesta i jednog ili više limfnih regiona sa iste strane dijafragme.

CS II per continuitatem pozitivne limfomske regije su jedna pored druge.

CS II pozitivne regije nisu jedna do druge ali su i dalje sa iste strane dijafragme.

CS III zahvaćenost regiona limfnih žlezdi sa obe strane dijafragme.

CS IV difuzna ili diseminovana zahvaćenost jednog ili više ekstralimfatičnih organa ili tkiva sa ili bez zahvaćenosti limfnih žlezdi.

Bilo kom od pomenutih stadijuma dodaje se određena oznaka i to:

- A. ukoliko nema opštih simptoma,
- B. u slučaju pojave neobjašnjivog povećanja telesne temperature više od 38° C, noćnog znojenja ili gubitka telesne težine više od 10% za 6 meseci,
- E. lokalizovana zahvaćenost ekstralimfatičnog organa ili mesta,
- S. zahvaćenost slezine,
- X. označava zahvaćenost medijastinuma Bulky bolest, proširenost medijastinuma više od trećine dijametra grudnog koša.

Urađene su mnoge studije sa ciljem određivanja prognostičkih faktora obolelih od Hodgkinovog limfoma. U početku su pominjani pol, godine, histološki tip, prisustvo opštih simptoma, medijastinalne mase, sedimentacije eritrocita, koncentracije albumina u serumu i hemoglobina (5).

Potom je 1998. godine definisano 7 prognostičkih faktora za lečenje Hodgkinovog limfoma: preko 45 godina starosti, muški pol, IV klinički stadijum, broj leukocita viši od $15 \times 10^9/l$, broj limfocita manji od 600, koncentracija albumina u serumu manja od 4 g/dl i hemoglobin manji od 10,5 g/dl (6,7). Trajanje remisije (FFP) je u korelaciji sa brojem pomenutih prognostičkih faktora (7).

Najvažniji prognostički faktor Hodgkinovog limfoma jeste stepen raširenosti oboljenja u trenutku dijagnoze a za nepovoljne faktore smatra se velika medijastinalna masa, ekstranodalna zahvaćenost i/ili masivna zahvaćenost slezine (1,8).

Za lečenje Hodgkinovog limfoma presudan je klinički stadijum za razliku od NHL (9,10,6).

Hodgkinova bolest u prvom ili drugom kliničkom stadijumu ima nepovoljnu prognozu u slučaju postojanja medijastinalne mase na kompjuterizovanoj tomografiji pluća više od jedne trećine transversalnog prečnika u nivou petog i šestog grudnog pršljena (Th5/6) ili 10 cm, Bulky bolest (11). Za bolesnike u trećem ili četvrtom stadijumu loša prognoza postoji u slučaju prisustva više od četiri faktora po IPI prognoznom indeksu (7).

Prisustvo medijastinalne mase veće od trećine dijametra grudnog koša jeste važnija determinanta dalje prognoze bolesti od Ann Arbor staginga ili kliničkih prognostičkih faktora (12).

Za loše prognostičke faktore navode se pored medijastinalne mase i postojanje pleuralnog izliva, ekstratorakalno prisustvo bolesti (13).

Veličina medijastinalne mase preko 10 cm nakon polihemioterapije jeste prediktor relapsa (14).

Lečenjem Hodgkinovog limfoma sa zahvatanjem medijastinuma polihemioterapijom pružava se život obolelih do 5 godina (14).

Novija istraživanja ukazuju i na druge prognostičke markere Hodgkinovog limfoma, poput nivoa serumskog interleukina 9 (IL-9) (15).

Ističe se prognostički značaj pozitronske emisije tomografije (PET) u evaluaciji rezidualnih masa nakon lečenja Hodgkinovog limfoma i nehodgkinove bolesti. Pozitivan nalaz je u velikoj korelaciji sa relapsom bolesti (16).

Cilj rada

Cilj rada bio je da pokažemo značaj prisustva medijastinalne mase veće od trećine dijametra grudnog koša u Hodgkinovom limfomu na tok bolesti kod prikazanog bolesnika.

Prikaz bolesnika

Bolesnik P.A. starosti 18 godina javio se hematologu zbog povećanja limfnih žlezdi vrata januara 2005. godine.

Objektivnim pregledom verifikovane limfne žlezde levo supraklavikularno u paketu. Laboratorijskom obradom nađene su sledeće vrednosti:

KKS: Le 6,6x10⁹/L, Er 5,78x10¹²/L, Hgb 145g/L, Hct 47,4 Tr 404 x10⁹ /L, Fibr 7,1g/l, LDH 242,4 U/L.

Ehsonografskim pregledom vrata nađena je levo supraklavikularno hipoehogena vaskularizovana solidna formacija veličine 6x30 mm koja odgovara limfnim nodusima.

Radiografija pluća i srca pokazala je medijastinalnu limfadenopatiju, Bulky bolest.

Ultrasonografskim pregledom srca utvrđeno je postojanje zadebljanih zidova desne komore. Prisutno je razdvajanje listova perikarda ispred apeksa i desne komore do 5 mm. Parakardijalno uočena je masa koja ne pripada srcu, jasno ograničena, mekotkivna multilokularna veličine 37x 67 mm.

Dijagnoza Hodgkinove bolesti tipa nodularne skleroze postavljena je biopsijom limfne žlezde vrata a obradom je bolest nakon toga svrstana u klinički stadijum CS IIB.

Lečenje je sprovedeno promenom protokola ABVD (Adriablastin 50 mg, Bleomycin 15 mg, Vinblastin 10 mg, Dacarbazine 700 mg) i to sa 3 ciklusa a nakon zračenja medijastinuma, uključena su još 3 ciklusa ABVD.

Procenom bolesti konstatovana je remisija bolesti koja je trajala 5 meseci. Nakon toga je radiografijom pluća i srca ponovo potvrđena medijastinalna limfadenopatija i relaps osnovne bolesti.

Bolesnik je potom lečen GDP (Gemcitabine 2000 mg, Dexamethason 40 mg, Platinex 150 mg) protokolom. Primio je 6 ciklusa ovog protokola. Pri ponovnoj proceni rađena je medijastinoskopija i potvrđena patohistološka dijagnoza Hodgkinove bolesti, nodularne skleroze sa mešovitim celularnošću. Imunofenotip: CD20-, CD15+, CD30-/+ , visoka ekspresija EBV (Epstein Barr virus). Radiografija pluća i srca je pokazala proširenje srčane senke a ehokardiografskim pregledom utvrđeno postojanje perikardnog izliva iza zadnjeg zida leve komore do 5 mm u dijastoli a uz lateralni zid leve komore uočena je solidna formacija koja ne odgovara srčanoj strukturi. Pomenutom terapijom postignuta je parcijalna remisija osnovne bolesti, a performans je bio ECOG=0. Tada je prema IPI imao samo jedan negativan prognostički faktor.

Nakon toga, početkom 2007. godine, bio je upućen na eventualnu autolognu transplantaciju matične ćelije hematopoeze u Klinički centar Novi Sad od koje se odustalo.

Odlučeno je da se lečenje nastavi eskaliranim protokolom BEACOPP (Bleomycin 15mg, Etoposide 300 mg, Doxorubicin 50 mg, Cyclophosphamide 2000 mg, Vincristin 2 mg, Procarbazine 200 mg, Prednison 80 mg). Lečenje ovim protokolom bilo je praćeno febrilnom neutropenijom. Zbog toga je bolesnik lečen antibiotskom terapijom i granulocitno kolono stimulirajućim faktorom (GCS- F).

Nakon ponovne procene bolesti, posle tri ciklusa ovog protokola, konstatovan je relaps u medijastinumu, pa je bolesnik lečen palijativnom zračnom terapijom medijastinuma i to sa osam seansi sa 20 Gy. Nakon toga, ponovo je nastavljena terapija ali protokolom mini BEAM (Carmustine 1000 mg, Etoposide 100, Cytosar 200 mg, Melphalan 60 mg). Patohistološki nalaz perikardnog punktata pre ove terapije sadržao je sveže i hemolizirane eritrocitne limfoidne mononuklearne ćelije, retke neutrofile i vrlo retke

reaktivne mezotelne ćelije, tumorske ćelije nisu nađene. Nakon prvog ciklusa ovog protokola, radiološki konstatovana potpuna regresija pleuroperikardnog izliva. Potom je lečen hepatoprotektivnom terapijom.

Pri proceni bolesti, nakon poslednje terapije, dolazi do progresije bolesti, koja je bila praćena radiološkim nalazom uvećanja hilarnih limfnih žlezdi sa leve strane a ehokardiografski redukovano ejakcionom frakcijom EF 48%, kao i perikardnim izlivom oko celog srca, najveći iza zadnjeg i lateralnog zida 18 mm. Lečenje je nastavljeno kardiološkom terapijom, kortikosteroidima i nesteroidnim antiinflamatornim lekovima.

Januara 2008. godine, radiološki nalaz je potvrdio postojanje ranije nađenih povećanih hilarnih limfnih žlezdi levo, kao i obostranog pleuralnog izliva. Ehosonografski je verikovano ponovni perikardni izliv i to iza zadnjeg zida LK 10 mm.

Kompjuterizovanom tomografijom medijastinuma januara 2008. konstatovano je postojanje obostranog pleuralnog izliva, perikardnog izliva sa parakardijalnim kalcifikacijama levo a desno sa prisustvom konglomerata limfnih nodusa promera 55x56x85 mm. Dalja terapija bila je kardiološka ali se i pored toga na ponovnom radiološkom pregledu februara 2008. godine konstatuje prisustvo obostranih inhomogenih mekotkivnih senki koje odgovaraju inflamaciji parenhima a desno i senka koja odgovara izlivu. Ehokardiografski pregled srca potvrdio je prisustvo izliva, 9 mm uz lateralni zid LK.

Bolesnik je lečen kardiološkom terapijom bez poboljšanja i februara 2008. dolazi do letalnog ishoda bolesti.

Diskusija

U radu je prikazan slučaj bolesnika kome je bolest dijagnostikovana biopsijom limfne žlezde. Bio je u drugom kliničkom stadijumu sa medija-

stinalnom masom širom od trećine grudnog koša (4). Prisustvo Bulky bolesti u drugom kliničkom stadijumu je loš prognostički faktor, na šta ukazuje dalji tok bolesti (11). Bolesnik je zatim lečen protokolom ABVD. Posle tri ciklusa ovog protokola lečen je zračenjem medijastinuma a posle toga je primio još tri ciklusa ABVD.

Remisija bolesti trajala je 5 meseci. Nakon toga konstatovan je relaps bolesti, što odgovara literaturnim podacima da prisustvo medijastinalne mase nakon polihemioterapije jeste prediktor relapsa bolesti (14).

Rani relaps bolesti nakon indukciono terapije jeste standard za upućivanje bolesnika na visokodoznu hemioterapiju sa transplantacionom potporom. Bolesnik je zato lečen pomenutim GDP protokolom i bio upućen na transplantaciju ali je odlučeno da se lečenje nastavi hemioterapijom po protokolu BEACOPP. Lečenjem ovim protokolom nije dovelo do remisije bolesti, pa je, potom, bolesnik zbog perzistirajuće medijastinalne mase lečen palijativnom zračnom terapijom a zatim i protokolom mini BEAM.

Pomenuti podaci odgovaraju literaturnim da je medijastinalna masa važnija determinanta prognoze Hodgkinove bolesti od Ann Arbor klasifikacije.

Nijedan vid lečenja nije doveo do regresije medijastinalne mase, vremenom se nadovezao pleuroperikardni izliv rezistentan na terapiju, nakon čega je bolesnik preminuo.

Zaključak

Veličina medijastinalne mase značajno utiče na prognozu obolelih od Hodgkinove bolesti i loš ishod osnovne bolesti.

Medijastinalna masa se pokazala kao važnija determinanta prognoze Hodgkinove bolesti od Ann Arbor klasifikacije.

Literatura

- Petrović M. Limfomi. U: Čolović M, Janković G. (ed). Maligne bolesti krvi. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1999. pp. 303-21.
- Berkman N, Breure R, Kramer MR, Polliack A. Pulmonary involvement in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996; 20(3-4):229-37.
- Jovanović D. Tumori medijastinuma. U: Sekulić S. (ed) Plućne bolesti. Beograd: Elit medica, 2000. pp. 585-87.
- Joachim Y, David S. Hodgkin Lymphoma. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, 10th Edition. New York: Lipincot, 2007.
- Gobbi PG, Cavalli C, Federico M, Bertolino D, Di Prisco UA, Rossi A et al. Hodgkin disease prognosis: a directly predictive equation. *Lancet* 1988; 1(8587): 675-79.
- Ferre C, Vanel D, Ribrag V, Theo G. Role of imaging to chose treatment. *Cancer Imaging* 2005; 5: 113-19.
- Hasenclever D, Diehl V, James O, Armitage J, Assouline D, Bjorkholm M, Brusamolino E, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin disease International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin Disease. *N Engl J Med* 1998; 339(21):235-9.
- P Colonna, JP Jais, B Desablens, JL Harousseau, Briere J, Boasson M, Lemevel A et al. Mediastinal tumor size and response to chemotherapy are the only prognostic factors in supradiaphragmatic Hodgkin disease treated by ABVD plus radiotherapy ten years results of the Paris Ouest France 81/12 trial, including 262 patients. *J Clin Oncol* 1996; 14:1928-35.
- Herold M, Keinert K, Anger G. Risk Adapted Combined Radio- and Chemotherapy in Hodgkin Disease 10-Year Follow Up. *Onkologie* 1999; 22(4): 310-3.
- Sandra J, Horning, Treatment Advances in Non Hodgkin Lymphoma, The American Society of Hematology 40th Annual Meeting and Exposition. London, 2006.
- Gisselbrecht G, Mounier N, Andre M, Casanovas O, Raman O, Sebban M et al. How to define intermediate stage in Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2005; 75(66):111-4.
- Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, Yuong RC, Ihde DC, Bastian AW et al. Alternating MOPP and ABVD chemotherapy plus mantle field radiation therapy in patients with massive mediastinal Hodgkin disease. *J Clin Oncol* 1997; 15:3338-46.

13. Barth TF, Leithauser F, Joos S, Bentz M, Moller P. Mediastinal thymic large B-cell lymphoma where do we stand. *Lancet Oncol* 2002; 3(4):229-34.
14. Darrell S, Kitt S, David K, George P, Canellos, Peter M, Mauch, N Shulman L. Mediastinal Large Cell Lymphoma Prognostic Significance of CT Findings at Presentation and after Treatment. *Oncology* 1998;55(4):79-83.
15. Fisher M, Bijman M, Molin D, Cormont F, Uyttenhove C, J van Snick et al. Increased serum levels of interleukin-9 correlate to negative prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2003; 17:2513-16.
16. Naumann R, Vaic A, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke W et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post treatment residual mass in patients with Hodgkin disease and non Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115(4):793-800.

MEDIASTINAL MASS AS A PROGNOSTIC FACTOR OF HODGKIN LYMPHOMA – CASE REVIEW

Olivera Simonovic, Ivana Stankovic, Tanja Pejdic, Lana Macukanovic-Golubovic and Goran Marjanovic

Many studies have researched the prognostic factors of Hodgkin disease. Up date, seven most important prognostic factors have been defined.

Among them, as an important negative prognostic factor, the dissemination of the disease at the moment of diagnosis stands out. The aim of this study was to determine the influence of the presence of mediastinal mass greater than a third of the chest diameter in Hodgkin lymphoma on the disease outcome. In this study, an 18-year-old patient P.A. was presented. At the time of diagnosis, the patient had Bulky disease. Mediastinal mass was observed by radiography, computed tomography, ultrasound of the heart.

The patient was treated with ABVD, GDP, BEACOPP, miniBEAM protocol and mediastinal radiation. In this patient, the mediastinal mass persisted in spite of the therapy.

The course of disease deteriorated due to the presence of resistant pericardial effusion, and the patient died three years after. *Acta Medica Medianae* 2008;47(4):25-28.

Key words: *mediastinal mass, Hodgkin disease, prognostic factor*