

Maligní lymfomy trávicího traktu

P. Klener^{1,2}

¹ I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.

² ÚHKT Praha, zastupující ředitel prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.

Souhrn: Trávicí trakt je nejčastější lokalizací mimouzlinových forem ne Hodgkinových lymfomů (NHL), neboť až 40 % ze všech primárních mimouzlinových forem NHL postihuje gastrointestinální trakt. Téměř polovinu gastrointestinálních lymfomů tvoří indolentní formy, především MALT lymfomy. Z agresivních forem je nejčastější difúzní velkobuněčný B-lymfom. V práci jsou stručně uvedeny zásady diagnostiky a léčby těchto lymfomů.

Klíčová slova: maligní lymfomy – mimouzlinové formy – *Helicobacter pylori* – MALT

Gastrointestinal lymphomas

Summary: Gastrointestinal tract is the most commonly affected site of extranodal non-Hodgkin's lymphomas (NHL) accounting for approximately 40% of all extranodal primary NHL. Almost a half of them are indolent lymphomas, mainly MALT lymphoma. From aggressive forms is the most frequent diffuse large cell B-lymphoma (DLCL). In this review, principles of diagnostic and treatment of gastrointestinal lymphomas are presented.

Key words: malignant lymphoma – extranodal forms – *Helicobacter pylori* – MALT

Úvod

Maligní lymfomy představují velmi heterogenní skupinu nádorových onemocnění vycházejících z lymfatické tkáně. Patří sem Hodgkinův lymfom a velmi početná skupina ne Hodgkinových lymfomů. Ačkoliv maligní lymfomy vznikají nejčastěji v mízních uzlinách (tzv. nodální formy), ne Hodgkinovské lymfomy mohou vzniknout v libovolném orgánu mimo mízní uzliny [1,2]. Mimouzlinová forma Hodgkinova lymfomu je zcela raritní, kdežto mimouzlinové formy ne Hodgkinových lymfomů jsou relativně časté a představují téměř 1/4 ze všech lymfomů [3]. Jejich výskyt bývá provázen současným postižením regionálních uzlin. Pokud je však nádorová masa v uzlinách o 25 % menší než extranodální ložisko, považuje se lymfom za extranodální. Nejčastější lokalizací mimouzlinových forem je trávicí trakt, a to především žaludek a tenké nebo tlusté střevo. Současný výskyt ve více lokalizacích je sice možný, ale je spíše vzácností. Postižení tonsil a Walderova okruhu se dnes hodnotí jak nodální lymfom. Možný výskyt v jednotlivých extranodálních lokalizacích

je v přehledu uveden v tab. 1. Z většího počtu histopatologických jednotek se v gastrointestinálním traktu vyskytují přibližně se stejnou četností jak indo-

lentní, tak i agresivní formy, jak vyplývá z tab. 2 [4].

Z indolentních forem jsou nejčastější lymfomy z marginální zóny MALT

Tab. 1. Možné lokalizace mimouzlinových NHL.

gastrointestinální trakt		jiné extranodální lokalizace
žaludek	30–60 %	CNS
tenké střevo	30 %	pľíce
ileocékální oblast	60 %	kosti
jejunum	30 %	štítná žláza
duodenum	5–10 %	prs
tlusté střevo	13 %	orbita
rektum	2 %	oční adnexa
vícečetný výskyt		měkké tkáně
kůže		
ledviny		

Tab. 2. Typy primárních lymfomů trávicího traktu.

indolentní lymfomy (50 %)	agresivní lymfomy (50 %)
lymfom marginální zóny MALT typu IPSID	difúzní velkobuněčný lymfom (DLBCL)
folikulární lymfom	lymfom z plášťové zóny (MCL)
	lymfomatózní polypóza
	periferní T-lymfom (PTCL)

MALT – mucosa associated lymphoma tissue, IPSID – immunoproliferative small intestinal disease, DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma, MCL – mantle cell lymphoma, PTCL – peripheral T-cell lymphoma

Tab. 3. Klasifikace NHL trávicího ústrojí podle Blackledge.

stadium	rozsah lymfomu
I.	tumor bez penetrace do serózy; jedna primární léze nebo vícečetné nesouvisející léze
II.	tumor šířící se z primárního místa do břišní dutiny
II/1	uzlinové postižení lokální (gastriční nebo mezenterální uzliny)
II/2	postižení uzlin paraaortálních a parakaválních
II _E	penetrace serózou, šíření do sousedních oblastí (pankreas, tlusté střevo, břišní stěna)
IV.	diseminované extranodální postižení nebo léze GIT s postižením supradiafragmatických uzlin

typu (MALT – mucosa associated lymphoma tissue) [5]. Mezi indolentní formy lymfomů patří varianta MALT lymfomu označovaná jako IPSID (immunoproliferative small intestinal disease), postihující horní úsek tenkého střeva a vyskytující se téměř výhradně na Středním východě. Projevuje se malabsorpcí a laboratorním nálezem těžkých řetězců α , produkovaných plazmatickými buňkami [6]. Z agresivních lymfomů se nejčastěji zjišťuje difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), méně často lymfom z plášťové zóny (MCL) [7]. Zvláštní jednotkou je tzv. lymfomatózní polypóza, která je charakterizovaná výskytem mnohočetných polypů. Většinou jde o zvláštní formu lymfou z plášťové zóny s relativně nepříznivou prognózou [8]. Další histopatologickou jednotkou vyskytující se v trávicím traktu je periferní T-lymfom (PTCL).

Diagnostika

Klinické příznaky jsou nespecifické. Většinou nemocní udávají bolesti, můžeme zjistit známky obstrukce nebo krvácení z GIT. Celkové příznaky (horéčky) jsou méně časté než u nodálních forem. Ani výsledky laboratorních vyšetření nepřispívají zásadním způsobem ke stanovení diagnózy, s výjimkou koncentrace LDH, jejíž zvýšené hodnoty svědčí o pokročilosti lymfomu.

Základním diagnostickým standardem je endoskopie s biopsií, sonografie, popř. endosonografie, pro posouzení hloubky invaze. Biopsické vyšetření je důležité nejen pro histo-

patologické určení typu lymfomu, ale v případě lymfomu žaludku i pro vyšetření na přítomnost *Helicobacter pylori* (HP). V případě biopsické negativity je nutné tuto negativitu potvrdit vyšetřením antigenu ve stolici, popř. sérologickým vyšetřením anti-HP protilátky. Nutno také zvážit infekci jiným druhem HP (*Helicobacter Helmanii*, *Helicobacter felis*). V případě diagnózy MALT lymfomu je obligátní i ORL vyšetření, neboť lymfomy MALT typu se často vyskytují též v oblasti tonsil a Waldeyerova okruhu. U agresivních lymfomů charakterizovaných vysokou proliferací aktivitou, invazivitou a vysokou koncentrací LDH se pro zvýšené riziko postižení CNS doporučuje lumbální punkce. Vyšetření PET/CT se vyžaduje u difuzního lymfoblastického lymfomu (DLBCL) u lymfomu z plášťové zóny (MCL) a periferního kožního T-lymfomu (PTCL), kdežto u MALT lymfomů je význam tohoto vyšetření sporný.

Po stanovení diagnózy následuje určení stadia. U primárních lymfomů GIT se používá klasifikace podle Blackledge (tab. 3).

Léčba

Záleží na typu lymfomu. Jiná je u indolentních forem, jiná u forem agresivních. Chirurgická léčba je indikována jen při známkách obstrukce. Po zhojení rány, tj. za 2–3 týdny po operaci, se doporučuje radioterapie postižené oblasti.

U indolentních lymfomů MALT typu HP pozitivních, v časném stadiu I–II, je primárním postupem eradikace *Helicobacter pylori* [9].

Doporučuje se kombinace amoxicilin 2krát 1 g + klaritromycin 2krát 500 mg + omeprazol 2krát 20 mg po 10–13 dnů [9]. Eradikační léčba je účinnější u nižších stadií bez translokace t(11;18). Dále přichází v úvahu aplikace monoklonálních protilátek (rituximab v monoterapii), popř. chemoterapie (chlorambucil, cyklofosamid) [10]. V případě nedostatečné odpovědi (parciální remise či rezistence) je metodou volby radioterapie postižené oblasti (IF – involved field) s ozářením paragastrických uzlin. Radioterapie je metodou volby též u pokročilých forem, kde se doporučuje rozšířené pole (EF – extended field) zahrnující i paraaortální a parakavální uzliny.

U HP negativních MALT lymfomů nebo u pokročilého HP pozitivního MALT lymfomu (stadium II₂–IV) mohou být léčebné postupy různé. Buď se doporučuje radioterapie s ozářením perigastrických, paraaortálních a parakaválních uzlin, nebo se volí různé formy chemoimunoterapie (R-COP, R-FC). Je třeba připomenout, že nemocní s translokací t(11;18) mají menší citlivost k alkylačním cytostatikům.

Agresivní lymfomy se po stratifikaci podle mezinárodního prognostického indexu (IPI) léčí stejnými postupy jako u nodálních protějšků. U DLBCL s HP pozitivitou se navíc vyžaduje eradikace HP. U stadia I–II většinou postačí 4 cykly R-CHOP s následným ozářením postižené oblasti, u stadií II₂–IV používáme intenzivní chemoimunoterapii podle stejných schémat jako u nodálních lymfomů. Léčebná odpověď se ověřuje endoskopií s biopsií, popř. PET/CT v intervalech 4 měsíců po dobu 2 let, ve 3. roce 2krát za rok.

Závěr

Vzhledem k tomu, že při správně volené léčbě je prognóza nemocných s NHL trávicího traktu příznivá, je žádoucí, aby gastroenterologové, v jejichž ruce je určení základní diagnózy, spolupracovali s hematology, aby mohli

být maximálně využity dnešní možnosti účinné léčby.

Práce byla podpořena
VZ MSM0021620808.

Literatura

1. Chan JKC. Gastrointestinal lymphomas: an overview with emphasis on new findings and diagnostic problems. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 260–296.
2. Magrath I. The non-Hodgkin's lymphoma. London: Arnold 1997.
3. Zensky L, Katz H, Edelman M et al. Hodgkin's disease involving large bowel. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1: 185–186.
4. Isaacson PG, Bortin AJ. Extranodal lymphomas. New York: Churchill Livingstone 2004.
5. Morgner A, Beverdorffer E, Neubauer A et al. Malignant tumors of the stomach: Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North A* 2000; 29: 593–607.
6. Salem PA, Estehan FF. Immunoproliferative small intestinal disease: current concepts. *Cancer J* 2005; 11: 374–382.
7. Peters J, Rondonotti E, Weljmer MC et al. Lymphomatous polyposis of the small intestine. *Gastrointest. Endosc* 2008; 67: 763–765.
8. Maral M, Demirpence M, Gonen C et al. Difuse gastrointestinal involvement of mantle cell lymphoma. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 117–120.
9. Santacroce L, Cagiano B, Del Prete R et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric MALTomas: an up-to-date and therapy highlight. *Clin Ter* 2008; 159: 457–462.
10. Trněný M, Klener P. Deset let od úspěšného zavedení první monoklonální protilátky (rituximab) do léčby lymfomů. *Čas Lék Čes* 2007; 146: 578–585.

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
www.vfn.cz
e-mail: pavel.klener@ruk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 17. 2. 2009