

Ocena częstości zajęcia oczodołu oraz skuteczności stosowanego leczenia (chemioterapii) w przebiegu zaawansowanych *non-Hodgkin lymphoma*

Analysis of frequency of ocular location and value
of chemotherapy in treating advanced
non-Hodgkin lymphoma

Magdalena Wróbel¹, Kinga Grabińska¹, Aneta Dziewidek¹, Wojciech Spychałowicz²

STRESZCZENIE

WSTĘP

Zajęcie narządów i tkanek pozalimfatycznych jest ważne w przebiegu i leczeniu *non-Hodgkin lymphoma* (NHL).

MATERIAŁ I METODY

Dokonano retrospektywnej analizy 411 przypadków chorych z zaawansowanym NHL (CS III–IV). U 19 (4,6%) pacjentów stwierdzono wytrzeszcz gałek ocznych. U 14 (3,4%) pacjentów z wytrzeszczem stwierdzono rozrost chłoniakowy w oczodole (przedział wieku 27–80 lat). Podtyp DLBCL stwierdzono u 6 pacjentów, SLL u 2, MALT u 4, FL u 2. U 5 chorych nie potwierdzono nacieku chłoniakowego w oczodole. Ze względu na zaawansowaną postać choroby pacjentów kwalifikowano do chemioterapii według następujących schematów: DLBCL 6 – 8 x R – CHOP, SLL 6 x COP lub R – CVP, MALT 4 – 6 x COP, FL 8 x R – CVP.

WYNIKI

DLBCL = 5 CR + 1 PD, SLL = 1 CR + 1 PR, MALT = 1 CR + 3 PR, FL = 2 CR. Czas obserwacji chorych 5–69 miesięcy. Wznowa u 1 chorego z FL po 11 miesiącach, progresja u 1 chorego z DLBCL po 12 miesiącach, u 1 chorego z SLL po 21 miesiącach i 1 chorego z MALT po 27 miesiącach 2 zgony (DLBCL, FL). U żadnego chorego po skutecznej chemioterapii nie wystąpił nawrót zmian w oczodole.

WNIOSKI

Naciek chłoniakowy oczodołu w zaawansowanych NHL nie pogarsza rokowania chorych. Standardowa chemioterapia jest skutecznym leczeniem

¹Koło Naukowe STN przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Opiekun Koła:
dr n.med. Joanna Mykała-Cieśla
Opiekun pracy:
dr n. med. Wojciech Spychałowicz

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Magdalena Wróbel
Al. Roździeńskiego 86a/89
40-203 Katowice
tel. 608 150 276
e-mail: madzia.am@gmail.com

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 5–6, 49–53
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

zapewniającym w większości przypadków trwałe ustąpienie nacieku. Dotychczasowa obserwacja wskazuje, że efekt ten jest trwały także u chorych, u których doszło do progresji lub wznowy choroby w innej lokalizacji.

SŁOWA KLUCZOWE

chłoniak nieziarniczny, wytrzeszcz, chemioterapia

ABSTRACT**INTRODUCTION**

Choice of therapeutic methods depends on lymphoma's location. Extranodal *non-Hodgkin lymphoma* (NHL) are treated with radiotherapy, chemotherapy and surgery.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective analysis of patients with advanced NHL treated between year 2003 and 2009 in Clinic of Oncology and Chemotherapy in Katowice, 19 patients had goggled eyes, 11 in one side and 8 in both sides. 14 patients from that group had diagnosed ocular form of lymphoma (9 women and 5 men). After histological analysis 6 patients were diagnosed with DLBCL, 2 SLL, 4 MALT, 2 FL. 5 patients didn't have any kind of lymphoma. Chemotherapy was established after histological results, DLBCL according to program R – CHOP, SLL program COP or R – CVP, MALT program COP and FL R – CVP.

RESULTS

After chemotherapy: DLBCL = 5 CR + 1 PD, SLL = 1 CR + 1 PR, MALT = 1 CR + 3 PR, FL = 2 CR and two deaths (DLBCL, FL). A recurrence was observed in 1 patient with FL after 11 months. Progression was observed in 1 patient with DLBCL after 12 months, 1 patient with SLL after 21 months and 1 with MALT after 27 months.

CONCLUSIONS

Ocular infiltration in case of advanced form of NHL doesn't aggravate patients' prognosis. The standard chemotherapy is an efficient form of treatment which ensures the retreat of infiltration in ocular in the majority of cases. The effect is permanent among patients with progression as well.

KEY WORDS

non-Hodgkin lymphoma, exophthalmia, chemotherapy

WSTĘP

Wytrzeszcz to nadmierne wysunięcie gałki ocznej poza granice kostne oczodołu, prowadzące do zaburzeń jej ruchomości. Objaw ten może dotyczyć jednej gałki, jak w guzach oczodołu, lub występować obustronnie (np. w chorobie Gravesa-Basedowa). Podłożem wytrzeszczu mogą być procesy zapalne, infekcyjne oraz zmiany naczyniowe i rozrostowe. U dorosłych najczęściej jest on spowodowany orbitopatią

tarczycową, a ponadto: zespołem żyły głównej górnej, naczyniakami jamistymi, naczyniakami limfatycznymi, ziarniniakiem Wegenera czy zapaleniem tkanki łącznej oczodołu [1].

Nie możemy jednak zapomnieć, że wytrzeszcz to również jeden z głównych objawów zajęcia oczodołu przez rozrost chłoniakowy, który stanowi od 3 do 5% wszystkich nowotworów złośliwych u człowieka [2]. Poza tym chłoniaki oczodołu mogą manifestować się: zaczerwienieniem spojówki, widzeniem „za mgłą”, podwójnym widzeniem, bolesnym obrzękiem

powiek, ograniczeniem ruchomości gałki ocznej, łzawieniem czy opadaniem powieki [2,3,4,2,5].

Chłoniaki nieziarnicze (*non-Hodgkin lymphoma* – NHL) są najczęstszą zmianą złośliwą występującą w oczodole i stanowią około 10% guzów tej okolicy, a większość z nich występuje w postaci chłoniaków indolentnych. Około 95% to nowotwory wywodzące się z limfocytów typu B [5]. Najczęstszymi typami są:

- 1) pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MALT) [4], którego czynnikami predysponującymi są zakażenie *Chlamydiae psittaci* i zespół Sjögrena [5,6,7],
- 2) rozlany chłoniak z dużego limfocyta B (DLBCL),
- 3) chłoniak grudkowy (FL),
- 4) chłoniak z małych limfocytów (SLL),
- 5) chłoniak z komórek płaszczka (MCL).

Zmiany te należy różnicować z atypową odczynową hiperplazją (RLH, *pseudotumor*) oraz chłoniakami wewnątrzgałkowymi, które zalicza się do chłoniaków centralnego układu nerwowego [5,7]. Z praktycznego punktu widzenia istotny jest podział na chłoniaki pierwotne i wtórne. Pierwsze z nich wywodzą się z tkanki limfatycznej oczodołu i najczęściej są rozpoznawane we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego (CS IE – Clinical Staging wg skali Ann Arbor – stopień IE oznacza lokalizację chłoniaka w pojedynczym miejscu pozawęzłowym) [3,5]. W chłoniakach wtórnych zajęcie okolicy gałki ocznej jest wynikiem rozsięgu zaawansowanego procesu nowotworowego toczącego się w tkance limfatycznej innej okolicy, np. węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, przewodu pokarmowego.

Pochodzenie ogniska pierwotnego nowotworu ma elementarne znaczenie w wyborze terapii i ustaleniu rokowania (tab. I) [3,5].

W ocenie stopnia zaawansowania klinicznego (CS – *Clinical Staging*) zastosowanie ma skala Ann Arbor [7]:

- stopień I (CS I) – zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych,
- stopień II (CS II) – zajęcie ≥ 2 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony,
- stopień III (CS III) – zajęcie ≥ 2 grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony,
- stopień IV (CS IV) – zajęcie szpiku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego, niewynikające z infiltracji przez ciągłość;

dotychczas:

- A – objawy ogólne nieobecne,
- B – obecne objawy ogólne, takie jak: gorączka ($> 38^{\circ}\text{C}$) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata $> 10\%$ masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- E – zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe tkanki limfatycznej (stadium IE, IIE, IIIIE). Śledziona jest traktowana jako węzły chłonne (tab. I).

Celem pracy była ocena częstości wtórnego zajęcia oczodołu oraz skuteczności stosowanego leczenia za pomocą chemioterapii w przebiegu zaawansowanych NHL.

MATERIAŁ I METODY

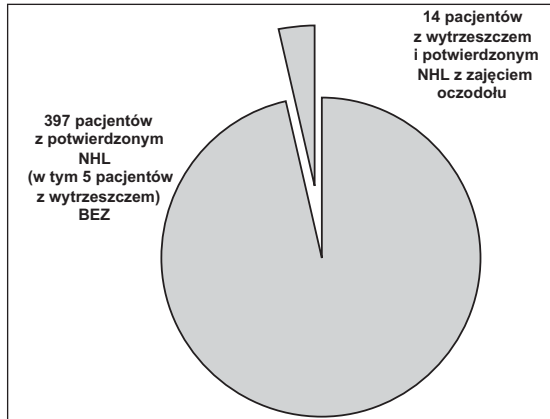
Dokonano retrospektywnej analizy 411 przypadków chorych z zaawansowanym NHL (CS III–IV) hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2003–2009. U 19 pacjentów (4,6%) stwierdzono wytrzeszcz gałek ocznych: u 11 jednostronny, a u 8 obustronny. U 14 pacjentów (3,4%) z wytrzeszczem stwierdzono rozrost chłoniakowy w oczodole (ryc. 1), w grupie tej było

Tabela I. Charakterystyka chłoniaków pierwotnych i wtórnych oczodołu
(Źródło: Esmaeli B., Faustina M. *Orbital Lymphoma*. W: Karcioğlu Z.A. *Orbital tumors: diagnosis and treatment*. Springer Science&Business Media, Inc. New York 2005: 133–141)

Table I. Characteristic primary and secondary orbital lymphoma

Pierwotne chłoniaki oczodołu	Wtórne chłoniaki oczodołu
Ograniczone do oczodołu, CS I	rozsiąany proces nowotworowy, wysoko zaawansowane NHL, CS IV
Zazwyczaj jednostronne	zazwyczaj jednostronne
Szczyt zachorowania 50–70 lat	szczyt zachorowania 50–70 lat
Mężczyźni : kobiety (1 : 1)	mężczyźni : kobiety (1 : 1)
Głównie chłoniaki indolentne (MALT, SLL, FL)	częściej występują typy agresywne NHL (DLBCL)
Leczenie:	leczenie:
=> indolentne – radioterapia (RT) lub immunoterapia (IT)	=> systemowa CHT lub kombinacja CHT (COP, CHOP) z IT
=> agresywne – systemowa chemioterapia (CHT) lub połączenie CHT i IT/RT	(Rituksymab)/RT

9 kobiet i 5 mężczyzn, w wieku 27–80 lat (średnia 61 lat). Podtyp histopatologiczny DLBCL stwierdzono u 6 pacjentów, SLL u 2, MALT u 4, FL u 2. U 5 chorych nie potwierdzono nacieku chłoniakowego w oczodole (ryc. 1).



Ryc. 1. Grupa badana.

Fig. 1. Study group.

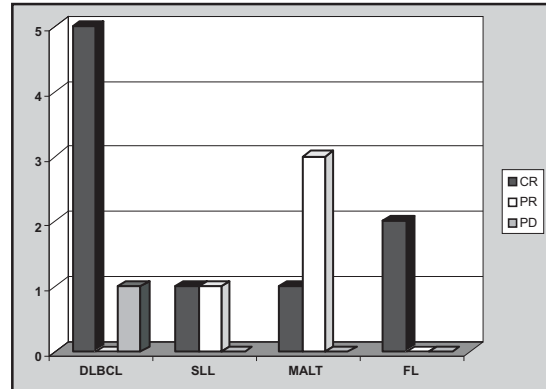
Dla oceny nacieku lokalizującego się w obrębie oczodołu wykonano biopsję otwartą lub aspiracyjną biopsję cienkoigłową. Biopstat poddano badaniom immunohistochemicznym, cytogenetycznym, molekularnym, cytometrii przepływowej i immunofenotypizacji. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego wykonano na podstawie wyników takich badań, jak: morfologia, profil biochemiczny, zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny głowy i szyi, klatki piersiowej, brzucha i miednicy, a także biopsja szpiku kostnego oraz PET (pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa). Ze względu na zaawansowaną postać choroby pacjentów kwalifikowano do chemioterapii według następujących schematów:

- DLBCL 6–8 x R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)
- SLL 6 x COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub R-CVP (rituximab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon),
- MALT 4–6 x COP,
- FL 8 x R-COP.

WYNIKI

W wyniku leczenia u 9 pacjentów uzyskano całkowitą remisję (CR – *complete remission*),

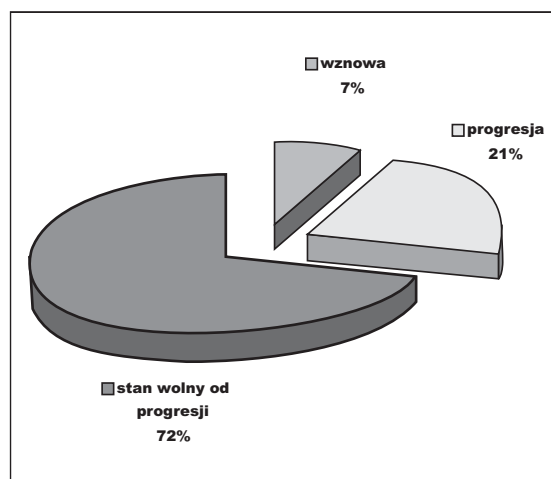
w tym u 5 pacjentów z DLBCL, u 2 z FL oraz u 1 z SLL i także u 1 z MALT. U 3 pacjentów z MALT i 1 z SLL zanotowano remisję częściową (PR – *partial remission*), natomiast progresja choroby (PD – *progression disease*) wystąpiła u 1 pacjenta z DLBCL (ryc. 2).



Ryc. 2. Typy NHL (DLBCL, SLL, MALT, FL) oraz efekty leczenia (CR/PR/PD).

Fig. 2. Types of NHL (DLBCL, SLL, MALT, MZL, FL) and effects of treatment (CR/PR/PD).

Po okresie obserwacji, który trwał 5–69 miesięcy (mediana 24,5 miesiąca) zanotowano jedną wznowę u pacjenta z FL (po 11 miesiącach) oraz progresję u 3 pacjentów: z DLBCL (po 12 miesiącach), z SLL (po 21 miesiącach) i z MALT (po 27 miesiącach) (ryc. 3). Dwoch pacjentów wskutek progresji (DLBCL) i wznowy (FL) zmarło (ryc. 3).



Ryc. 3. Długoterminowa obserwacja po zakończeniu leczenia.

Fig. 3. Long-term result of treatment.

DYSKUSJA

W piśmiennictwie opisywane są różne metody leczenia nacieków chłoniakowych w okolicy oczodołu [2,3,4,5]. Zmiany te często stają się wskazaniem do miejscowej radioterapii lub radioterapii w skojarzeniu z chemioterapią, a nawet zabiegu orbitotomii czy wypatroszenia oczodołu [2]. Dziś odchodzi się od leczenia chirurgicznego, ponieważ naraża ono pacjentów na trwałe kalectwo i w wielu przypadkach ani nie zapewnia trwałych efektów, ani nie chroni przed częstymi nawrotami [5]. Radioterapia zaś powinna być przeznaczona dla pacjentów z pierwotnymi chłoniakami oczodołu o niskim stopniu zaawansowania klinicznego, u których nie ma potrzeby zastosowania chemioterapii (CHT) systemowej. W tym momencie skutki uboczne napromieniowania gałki ocznej, w postaci zespołu suchego oka, podrażnienia i stanów zapalnych spojówki, zaćmy popromiennej, typowo tylnej i podtorebkowej [5] wydają się znacznie mniejsze niż powikłania ogólnoustrojowe po zastosowaniu CHT. Odstąpienie od leczenia chirurgicznego i radioterapii w przypadku chorych z wtórnym chłoniakiem oczodołu, leczonych systemową chemioterapią jest korzystną strategią leczenia

dla tej grupy pacjentów. W tym przypadku, jak wskazują nasze obserwacje, standardowa chemioterapia stosowana samodzielnie wydaje się metodą wystarczającą i dającą trwałe efekty leczenia zmian oczodołowych. Warto zwrócić uwagę, że zajęcie oczodołu nie jest złym czynnikiem prognostycznym. Radioterapia zmiany w oczodole jako standardowy element skojarzonej terapii jest zbędna i powinna być rozpatrywana jedynie wtedy, gdy dochodzi do utrzymywania się resztkowej choroby ograniczonej do oczodołu.

WNIOSKI

1. Lokalizacja nacieku w oczodole w przypadku zaawansowanych typów NHL nie pogarsza rokowania pacjentów.
2. Standardowa chemioterapia jest wystarczającą formą leczenia wtórnych chłoniaków oczodołu, zapewniającą u większości pacjentów trwałe ustąpienie nacieku w oczodole.
3. Wyniki naszej obserwacji wykazują, że efekt ten jest trwały także u pacjentów, u których wystąpiła wznowa lub progresja choroby w innej lokalizacji.

PIŚMIENNICTWO

1. Lee A.G. Neuro-Ophthalmologic Evaluation of the Orbit. W: Karcioğlu Z.A. Orbital tumors: diagnosis and treatment. Springer Science&Business Media, Inc. New York 2005, 61–72.
2. Gierek T., Markowski J., Zielińska-Pająk E. i wsp. Pierwotne pozawęzłowe nieziarnicze chłoniaki złośliwe oczodołu leczone operacyjnie w Katedrze i Klinice Laryngologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w latach 1996–2001. Wiad. Lek. 2005; 58: 598–601.
3. Esmaeli B., Faustina M. Orbital Lymphoma. W: Karcioğlu Z.A. Orbital tumors: diagnosis and treatment. Springer Science&Business Media, Inc. New York 2005, 133–141.
4. Shenk Y., Jarosz B., Żarnowski T. Pierwotne manifestacje chłoniaków w oczodole. Klin. Oczna. 2009; 7–9: 235.
5. Bednaruk-Młyński E., Czufryn A., Jassem J. Chłoniaki typu MALT w oczodole: opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. Onkol. Prakt. Klin. 2007; 3: 32–35.
6. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Med. Prakt. Kraków 2010.
7. Chosia M., Wolska-Szmidt E. Czy można za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej rozpoznać zmiany limfoproliferacyjne oczodołu i aparatu ochronnego oka? Klin. Oczna 2005; 107 (7/9): 555–559.