

Maligní lymfomy nehodgkinova typu v dokumentaci Stomatologické kliniky v Hradci Králové 1998–2008

(Původní práce – epidemiologická studie)

Malignant Lymphomas of Non-Hodgkin Type in the Annals of Stomatology Clinic in Hradec Králové 1998–2008

(Original Article – Epidemiological Study)

Nováková V.¹, Belada D.², Laco J.³, Kašparová P.³, Nová M.³, Slezák R.¹

¹Stomatologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²II. interní klinika - oddělení klinické hematologie LF UK a FN,
Hradec Králové

³Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Úvod: Maligní lymfomy nehodgkinova typu (NHL) jsou v oblasti hlavy a krku druhým nejčastějším zhoubným onemocněním po dlaždicobuněčném karcinomu, i když představují pouhých 2,2 % všech malignit v této oblasti a 2-3 % všech NHL.

Cíl práce: Cílem práce bylo zpracovat problematiku NHL z pohledu pracovníků stomatologického klinického pracoviště.

Metody: Recenzí dostupných literárních pramenů byla nejprve obecně zpracována daná problematika. Do vlastní retrospektivní studie bylo zahrnuto 24 pacientů, jimž byl na našem pracovišti v období od 1. 1. 1998 do 31. 12. 2008 diagnostikován NHL. Sledováno bylo 22 jedinců, z nichž 13 bylo léčeno chemoterapií, 7 imunochemoterapií, 1 kombinací radioterapie a chemoterapie a 1 chirurgicky. Medián délky sledování činil 52 měsíců.

Výsledky: V 7 případech se jednalo o nodální postižení, v 17 případech o NHL extranodální (ENHL). Ve skupině ENHL jsme zaznamenali 5krát postižení velkých slinných žláz; postižení alveolárního výběžku, bukální či vestibulární sliznice a tvářové stěny byly zastoupeny rovnoměrně (vždy po 3 případech); patro bylo postiženo ve 2 případech a jazyk jedenkrát. Celkem 91,7 % lymfomů bylo B-buněčného původu. Ve skupině nodálních lymfomů šlo nejčastěji o folikulární lymfom (6 případů), ve skupině ENHL o folikulární lymfom (6 případů), difuzní velkobuněčný B lymfom (4 případy) a extranodální lymfom z marginální zóny (2 případy). K datu ukončení sledování (1. 1. 2010) žilo 71,4 % z 21 pacientů, o nichž jsme měli informace.

Závěr: Včasná a rychlá diagnostika NHL může zcela zásadně ovlivnit prognózu tohoto onemocnění quoad vitam, proto je nutno na tento typ maligního onemocnění myslet i v orofaciální oblasti.

Klíčová slova: maligní lymfomy nehodgkinova typu, ústní dutina, extranodální lymfomy, Sjögrenův syndrom

SUMMARY

Introduction: Malignant lymphomas of non-Hodgkin type (NHL) are the second most frequent malignant tumors in the head and neck area, although they represent only 2.2% of malignancies in this region and 2-3% of all NHL.

Objective: the aim of the work was to analyze the problem of NHL from the standpoint of a stomatology clinical workplace.

Methods: The review of available literature was at first devoted to analyze the problems in general. The actual retrospective study included 24 patients, who were diagnosed NHL in the period of January 1st 1998 to December 31st 2008 at our workplace. The follow up study concerned 22 individuals, while 13 of them had been treated by chemotherapy, 7 by immunotherapy, one by a combination of radiotherapy and chemotherapy and one by surgery. The median of observation was 52 months.

Results: In 7 cases there was a nodal affection, 17 cases suffered from extranodal NHL (ENHL). In the ENHL group we encountered five times the affection of great salivary glands; the affection of alveolar process, buccal or vestibular mucosa and the buccal wall were represented evenly (three cases in all localizations); the roof of the mouth was affected in two cases and the tongue once. On the whole, 91.7% of the lymphomas were of B-cell origin. In the group of nodal lymphomas, the follicular lymphoma was most frequent (6 cases), in the ENHL group the follicular lymphoma was also most frequent (6 cases), followed by diffuse large cell B lymphoma (4 cases) and extranodal lymphoma from marginal zone (two cases). At the time of end of the observation (January 1st 2010), 71.4% patients of those we were in touch still lived.

Conclusion: Early and rapid diagnosis of NHL can principally influence the prognosis of the disease quo ad vitam and it is therefore necessary to have this kind of malignant disease in mind even in the orofacial area.

Key words: malignant lymphomas of the non-Hodgkin type, oral cavity, extranodal lymphomas, Sjögren syndrome

Čes. Stomat., roč. 111, 2011, č. 2, s. 36-45

ÚVOD

Maligní lymfomy (ML) představují heterogenní skupinu zhoubných nádorů lymfatického systému, charakterizovanou maligní transformací a proliferací lymfoidních buněk a jejich prekurzorů v různém stadiu vývoje. Tradičně se dělí na dvě skupiny s odlišnou histologií a chováním - Hodgkinův lymfom (14 %) a na lymfomy ne Hodgkinova typu (dále NHL), vycházející většinou z B lymfocytární řady (85 %), v malém procentu případů též z T lymfocytů a NK buněk (1 %) [16].

ML představují 2,2 % všech malignit v oblasti hlavy a krku, 3,5 % malignit v ústní dutině a 5 % malignit slinných žláz, avšak pouhá 2 - 3 % všech NHL [2]. Jsou druhým nejčastějším zhoubným onemocněním v orofaciální krajině po dlaždicobuněčném karcinomu, jejich prognóza však bývá oproti karcinomům výrazně příznivější.

Zhruba dvě třetiny NHL vycházejí z mízních uzlin a vzhledem k povrchovému uložení a snadné odebitelnosti jsou uzliny v oblasti krku často místem primární diagnózy tohoto onemocnění [2]. Další 16 - 40 % představují tzv. extranodální lymfomy ne Hodgkinova typu (dále ENHL) [1, 7, 22, 25].

Při ENHL v oblasti hlavy a krku je nejčastější postižení tkání Waldeyerova mízního kruhu, zejména tonzil (44 - 70 %) [5, 11, 13, 23]. Méně časté je postižení tkání ústní dutiny a velkých slinných žláz. Nejčastěji postiženou slinnou žlázou je žláza příušní (80 %), následovaná žlázou podčelistní (16 %).

S klinickými projevy NHL v oblasti hlavy a krku, včetně ústní dutiny, přicházejí postižení jedinci relativně často k zubnímu lékaři, jenž se tak může stát prvním lékařem nuceným zabývat se tímto postižením.

CÍLE PRÁCE

Hlavními cíli této práce bylo jednak upozornit na téma ML ve stomatologii z obecného pohledu, jednak shromáždit a analyzovat danou problematiku z pohledu pracovníků klinického stomatologického pracoviště, na něž v daném regionu jedinci s NHL v oblasti ústní dutiny a slinných žláz přicházejí relativně častěji.

METODY

Problematika ML v oblasti hlavy a krku byla nejprve zpracována v obecné rovině recenzí dostupných literárních pramenů z oblasti stomatoonkologie, hematoonkologie a hematopatologie.

Do vlastní retrospektivní studie byli zahrnuti všichni pacienti, jimž byl v období od 1. 1. 1998 do 31. 12. 2008 na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové diagnostikován NHL. Hodnoceny byly údaje týkající se jejich pohlaví, věku, lokalizace onemocnění, histologického subtypu nádoru podle WHO klasifikace z roku 2008, terapeutického postupu a vývoje onemocnění do 1. 1. 2010 (cenzurní datum). Histologické vyšetření biopsických vzorků bylo provedeno ve Fingerlandově ústavu patologie LF UK a FN Hradec Králové standardní metodikou při barvení hematoxylinem-eozinem s následným imunohistochemickým vyšetřením pomocí specifických protilátek. Na dalších pracovištích LF UK a FN v Hradci Králové (II. interní klinika - oddělení klinické hematologie a Klinika onkologie a radioterapie) bylo následně léčeno 21 pacientů a sledováno 22 pacientů (jeden pacient podstoupil léčbu na jiném pracovišti). Z těchto 22 jedinců bylo 13 pacientů léčeno chemoterapií, 7 pacientů imunochemoterapií s rituximabem, 1 pacientka kombinací chemoterapie a radioterapie a 1 pacientka chirurgicky. Informace o přežití pacientů, kteří se ztratili z dispenzarizace, byly získány prostřednictvím Národního onkologického registru.

VÝSLEDKY

Epidemiologie

NHL patří do skupiny nádorových chorob se vzrůstající incidencí. USA představují jeden ze států s nejvyšší incidencí NHL, která činí 19/100 000 obyvatel [7] s ročním nárůstem 3,6 % a celkovým nárůstem od roku 1973 o 81 % [3, 23, 24]. Většinu tohoto nárůstu lze připsat ENHL [25]. Důvody tohoto jevu nejsou zcela jasné, jsou však velmi pravděpodobně multifaktoriální. Zčásti jej lze připsat existenci AIDS (pro pozdější stadia choroby je typický výskyt agresivních NHL), tento trend však klesá po zavedení tzv. vysoce účinné antiretrovirové terapie. Dalším důvodem může být i relativní nárůst daný zlepšením nádorové diagnostiky onemocnění po nástupu imunofenotypizačních a genotypizačních technik [11]. Nelze opomíjet ani nástup problematiky sekundárních hematoonkologických onemocnění, ať již v souvislosti s léčbou jiných primárních hematoonkologických i dalších onkologických onemocnění, nebo souvisejících s léčbou např. autoimunitních onemocnění.

V České republice činila v roce 2003 incidence NHL 11,1/100 000 obyvatel pro muže a 10,6/100 000 obyvatel pro ženy. Celkem žije v ČR více než 10 000 osob s NHL, zhruba 350 - 400 z nich každoročně na tuto chorobu zemře [21]. Nejčastěji bývají postiženi dospělí jedinci starší 50 let.

Etiologie

Skupina NHL se skládá z řady histologicky a biologicky odlišných malignit s nejasnou, ale zřetelně odlišnou etiologií. Nejvýznamnější rozpoznávaný rizikový faktor vzniku NHL představuje vrozená i získaná imunodeficience. Například pacienti s imunosupresivní léčbou po transplantaci ledviny mají 35-59krát vyšší riziko vzniku NHL oproti běžné populaci, po transplantaci srdce či kostní dřeně je toto riziko ještě vyšší (68-336krát) [7]. Jedinci infikovaní virem HIV jeví riziko vývoje NHL až 100krát vyšší oproti HIV ne-

gativní části populace. Zvýšené riziko vzniku NHL mají také jedinci s autoimunitními chorobami - revmatoidní artritidou, Sjögrenovým syndromem, systémovým lupus erythematoses či celiakií [26].

Prokázána byla také souvislost NHL s virovými a bakteriálními infekcemi, jimiž jsou již zmíněná infekce HIV, dále infekce vyvolané HHV-8 a virem Epstein-Barr (EBV) při Burkittově lymfomu, periferních T lymfomech, extranodálním NK/T lymfomu nazálního typu [1, 10], infekce HTLV-1 při adultní T leukémii/lymfomu, infekce *Helicobacter pylori* při ENHL žaludku. Mechanismus vzniku nádoru zřejmě souvisí s dlouhodobou nežádoucí antigenní stimulací imunitního systému chronickým zánětem.

Trvale diskutovaným problémem je vztah mezi NHL a Sjögrenovým syndromem (SS). Asociace těchto dvou onemocnění byla popsána již v roce 1951 Rothmanem a kol., od té doby byla potvrzena dalšími studiemi [8, 14, 17, 20, 26]. Dle Ramose-Casale k ní dochází u 1-10 % pacientů s primárním SS (PSS) [18]. Jedná se o důsledek chronické aktivace lymfatického systému, spojené s autoimunitním procesem, jejímž příznačným histologickým znakem je difuzní lymfocytární infiltrace slinné žlázy, která je spojená s destrukcí jejího funkčního parenchymu a s tvorbou tzv. epimyoepiteliálních ostrůvků. V terénu této tzv. lymfoepiteliální sialoadenitidy (dříve lymfoepiteliální léze) dochází za pomalého víceetapového procesu postihujícího B lymfocyty k jejich iniciální polyklonální aktivaci, která může postupně progredovat do oligo- až monoklonální proliferace, během níž je selektována určitá subpopulace B lymfocytů. Klinicky tento přechod z benigního do maligního postižení dosti nespecificky signalizuje pomalu rostoucí, nebolestivé zduření příušní slinné žlázy, regionální či generalizované a nebolestivé zvětšování mízních uzlin, též hepatosplenomegalie, plicní infiltráty, vaskulitidu, hypergamaglobulinémii a negativizaci revmatoidního faktoru v laboratorních nálezech [15]. Většinou se jedná o lokalizované B-buněčné lymfomy. Histologicky jde nejčastěji o extranodální lymfom z marginální zóny (ENMZL, tzv. MALT lymfom), případně o folikulární lymfom (FL). Často citovaná Kassanova studie z r. 1978 [8] uvádějící, že pacienti s PSS mají 44krát zvýšenou incidenci vzniku NHL oproti ostatní populaci (SIR 44,8, SIR = standardized incidence ratio, čili poměr incidence pozorované v souboru ku incidenci očekávané v běžné populaci), nebo též studie Zhangova se SIR 48,1 [26], platí velmi pravděpodobně jen pro přísně selektované skupiny pacientů určitých etnik s těžkým průběhem nemoci a léčebných cytotoxickými léky. Na rozdíl od nich, 16krát vyšší riziko vzniku NHL u pacientů s PSS z Theanderovy studie, vycházející z jihošvédských registrů [20], je pro běžnou sestavu jedinců s PSS pravděpodobnější. Stejně tak Zintzarisova metaanalýza 5 studií s 1300 pacienty s PSS uvádí SIR jen 18,8 [27]. Riziko vzniku NHL roste s dobou trvání PSS.

Většina NHL vykazuje také chromozomální abnormality. Typické jsou genové translokace, jejich přesné mechanismy však nejsou známy. Důležité mohou být i geneticky determinované individuální odlišnosti ve schopnosti metabolizovat tzv. environmentální faktory. Opakovaně byl popsán vztah mezi NHL a expozicí postižených jedinců pesticidy. Rovněž profese, u nichž existuje zvýšená expozice rozpouštědly (chlorovanými uhlovodíky, benzenem, ředidly a minerálními oleji) s sebou nesou vyšší riziko vzniku NHL. Kouření tabákových výrobků je spojováno s folikulárním lymfomem [24].

Klinické příznaky

Nodální NHL se klinicky manifestují uzlinovým syndromem s postižením jedné nebo více etází periferních lymfatických uzlin. Zpočátku nemusí působit žádné zdravotní obtíže. ENHL v orofaciální oblasti působí naopak velmi rozmanité klinické příznaky, podmíněné místem jejich lokalizace v ústní dutině, tvářové stěně, jazyku a slinných žlázách.

Orální ENHL bývají lokalizované, mohou však současně postihovat i krční uzliny. V ústní dutině většinou nacházíme nebolestivé tumoriformní zduření, kryté normální nebo zarudlou sliznicí, někdy s povrchovými ulceracemi traumatického původu. Palatinálně lokalizované léze mohou být zaměněny za nádory a nádorům podobné afekce, vycházející z malých slinných žlázek (mukoepidermoidní karcinom, nekrotizující sialometaplázie). ENHL v oblasti dásňových výběžků mají vzhled hyperplastické gingivy či epulidy. Bolestivost všech těchto intraorálních lézí může být jen nevýrazná nebo žádná. Afekce může znemožňovat řádné ukusování soust a žvýkání nebo nasazení a funkci snímatelné zubní protézy.

Postižení čelistních kostí může vést ke změně polohy, uvolňování a ztrátě vitality zubů v postiženém okrsku. Počínající ENHL jsou proto relativně snadno zaměnitelné za zánehtlivá odontogenní či parodontální onemocnění, což někdy vede ke zbytečné a neúčinné léčbě těchto zubů (endodoncie, extrakce, antimikrobiální terapie) a oddaluje stanovení správné diagnózy. Po extrakci zubu, považovaného za příčinu obtíží, perzistuje nehojící se extrakční rána [17]. Někdy se obraz NHL velmi podobá obrazu dlaždicobuněčného karcinomu, obzvláště jsou-li přítomny slizniční ulcerace. Nepřítomnost čelistní kontraktury, zhoršené pohyblivosti jazyka či atypicky veliký rozsah nádorové afekce nasvědčují spíše diagnóze ENHL než diagnóze jiného maligního nádoru. Správnou diagnózu však určí až bioptické vyšetření.

Při postižení tonzil si pacienti stěžují na pocit cizího tělesa v hrdle, polykací obtíže, při postižení horních dýchacích cest na obstrukci nosu, epistaxi, příznaky z obstrukce Eustachovy trubice. Vyskytnout se též mohou další symptomy - otok tváře, poruchy zraku, bolesti hlavy, otalgie.

Ve velkých slinných žlázách jsou klinické projevy NHL identické s projevy nádorů a tumoriformních lézí jiného původu. Byly popsány i NHL příušní slinné žlázy provázené funkčními poruchami lícního nervu. NHL představují celkem 1,7-7,7 % maligních nádorů slinných žláz [4, 5].

Pouze u 15 - 20 % pacientů počíná onemocnění celkovými příznaky, tzv. "B symptomy". Mezi ně patří horečka neinfekčního původu vyšší než 38 °C, zhubnutí o více než 10 % tělesné váhy v průběhu posledních 6 měsíců a noční pocení. Tyto příznaky jsou častější u agresivních subtypů NHL a jsou spojeny s horší prognózou choroby [10].

Diagnostika

Radiologické nálezy u pacientů s ML v oblasti hlavy a krku bývají nespecifické, proto jsou běžně využívaná radiologická vyšetření málo výnosná. Rentgenogramy běžně zobrazují difuzní kostní destrukci, objevují se i solitární osteolytické defekty. Počítačová tomografie zobrazuje NHL měkkých tkání jako homogenní či nehomogenní tumory, které běžně vykazují infiltraci do okolních cév, svalů a podkoží. Často jsou prokazovány uvnitř nádorových mas cystické změny, budící podezření na retenční či jiné cysty.

Obecnou indikací bioptického vyšetření pro podezření na NHL je signifikantní, většinou nebolestivý tumor přetrvávající déle než 4 - 6 týdnů, popřípadě jeho progresivní zvětšování. Vyžadována je exstirpace suspektní mizní uzliny nebo reprezentativní, dostatečně rozsáhlá excize postižené tkáně. I pozitivitu tenkojehelné aspirační cytologie (FNAC) je nutno vždy ověřit bioptickým vyšetřením, neboť cytologicky je velmi obtížné odlišit reaktivní a nádorové lymfoidní léze pro nemožnost posouzení architektiky tkáně.

Jednotlivé subtypy NHL, jež vznikají na různých vývojových stupních lymfocytů, se navzájem liší histologicky, původem nádorových buněk, jejich imunofenotypem, klinickým obrazem a prognózou [12]. Většina NHL ústní dutiny (40 - 100 % dle různých studií a v závislosti na geografické lokalizaci) vychází z B-lymfocytární řady [12, 21, 25]. Nejčastějším subtypem je difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL) následovaný FL a ENMZL [1, 6, 9, 13, 19, 21, 25]. K upřesnění subtypu NHL je nutné provést kromě rutinního histologického vyšetření také imunohistochemické a někdy též molekulárně-genetické vyšetření nádorových buněk. Vzhledem k závažnosti diagnózy a důsledkům pro léčbu platí pro histopatologickou diagnostiku maligních lymfomů poměrně striktní pravidla. Aktuálně se používá klasifikační systém dle WHO z roku 2008 [2].

Rozsah onemocnění a prognóza

Po stanovení diagnózy NHL pacient podstoupí kompletní stanovení rozsahu lymfomu (staging), který určí rozsah postižení. Poskytne tím důležité prognostické informace a může také ovlivnit volbu léčebné strategie. Do souboru základních vyšetření pacienta s NHL patří rozbor anamnestických údajů se zaměřením na "B" symptomy (stačí přítomnost jednoho z nich), základní fyzikální vyšetření, včetně tzv. performance stavu, dle stupnice WHO, podrobné vyšetření periferních mizních uzlin, jater a sleziny se zaznamenáním jejich rozměrů, hematologické vyšetření se zaměřením na anémii, trombocytopenii, leukopenii či leukocytózu, soubor biochemických vyšetření, zejména stanovení hladiny kalcia a laktátdehydrogenázy (má i prognostický význam), trepanobiopsie kostní dřeně a rovněž sérologické vyšetření infekcí HAV, HCV, HIV 1, 2, průkaz HBsAg. K vy-

mezení velikosti a tvaru nádorových lézí a jejich vztahů s okolními strukturami se provádí soubor radiologických vyšetření - rentgenové vyšetření hrudníku, CT či ultrazvukové vyšetření krku a nadklíčkové krajiny, CT vyšetření mediastina, břicha a pánve. V případě ENHL v oblasti hlavy a krku je vhodné použít MRI (smíšený inhibitor zpětného vychytávání) namísto CT. V současnosti roste také role pozitronové emisní tomografie (PET) ve stagingu a dispenzarizaci jednic s NHL [2].

Nejčastěji je v současné době užívána modifikovaná stagingová klasifikace Ann Arbor s eventuálním stanovením extranodálního postižení a určením přítomnosti či nepřítomnosti systémových "B" příznaků. Onemocnění dělí do čtyř klinických stadií [14]. Prognózu NHL předpovídají prognostické indexy pro jednotlivé typy lymfomů (IPI - International Prognostic Index - pro agresivní lymfomy, FLIPI pro folikulární lymfomy, PIT pro T lymfomy, MIPI pro lymfomy z plášťové zóny atd.) [2].

Tab. 1 Charakteristika souboru, léčebné postupy a jejich výsledky

Případ/ pohlaví	Věk (roky)	SS	Diagnóza	Lokalizace	Léčba	Výsledek léčby	Relaps (měsíce)	Přežití	Stav
1/Ž	73	-	FL	tvář	R-COP	uCR	-	37	zemřela
2/M	51	ano	ENMZL	gl. parotis	COP	CR	-	49	žije
3/Ž	54	-	FL	nodální	ACOP + RT	PR	ano	21	zemřela
4/Ž	49	-	FL	gl. sublingualis	CHOP	CR	ano	128	žije
5/M	28	-	perif. T lymfom	jazyk	CHOEP -14	CR	-	25	žije
6/M	83	-	ENMZL	tvář	CF	CR	ano	32	žije
7/Ž	56	-	FL	sliznice	R-COP	uCR	-	53	žije
8/M	64	-	CLL/SLL	nodální	CHOP	SD	ano	70	žije
9/M	44	-	Burkittův lymfom	alv. výběžek	CODOX	nehod- noceno	-	4	zemřel
10/M	51	-	DLBCL	alv. výběžek	R-CHOP	CR	-	68	žije
11/M	69	-	FL	nodální	R-CHOP	uCR	ano	41	žije
12/Ž	63	-	DLBCL	sliznice	R-CHOP	uCR	-	52	žije
13/M	64	-	FL	patro	CHOP	uCR	ano	48	žije
14/Ž	66	-	FL	alv. výběžek	neléčena	nehod- noceno	neznámo	neznámo	neznámo
15/M	75	-	FL	patro	neléčen	nehod- noceno	neznámo	29	zemřel
16/Ž	55	ano	DLBCL	gl. sub- mandibularis	R-Mega CHOP	CR	-	73	žije
17/Ž	57	-	ENMZL	gl. parotis	excize	CR	-	128	žije
18/M	72	-	DLBCL	sliznice	CHOF	CR	neznámo	neznámo	neznámo
19/Ž	47	-	NK/T nazální typ	tvář	CHOP	nehod- noceno	nehod- noceno	1	zemřela
20/Ž	47	-	FL	nodální	CHOP	CR	-	126	žije
21/Ž	45	-	FL	nodální	CHOP	CR	-	101	žije
22/Ž	73	ano	FL/ENMZL	gl. parotis	COP	nehod- noceno	neznámo	neznámo	neznámo
23/Ž	73	-	FL	nodální	R-CHOP	PR	ano	109	zemřela
24/Ž	60	-	FL	nodální	CHOP	CR	-	101	žije

SS = Sjögrenův syndrom, **FL** = folikulární lymfom, **ENMZL** = extranodální lymfom z marginální zóny (MALT lymfom), **CLL/SLL** = chronická lymfatická leukémie/lymfom z malých lymfocytů, **DLBCL** = difúzní velkobuněčný B lymfom

uCR = nepotvrzená kompletní remise, **CR** = kompletní remise, **PR** = parciální remise, **SD** = stabilní onemocnění

R-COP = rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednizon, **COP** = cyklofosfamid, vinkristin, prednizon, **ACOP** = antracyklin, cyklofosfamid, vincristin, prednizon, **RT** = radioterapie, **CHOP** = cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizon, **CHOEP-14** = cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednizon, **CF** = cyklofosfamid, **CODOX** = cyklofosfamid, vinkristin, ifosfamid, metotrexát, **R-CHOP** = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizon, **R-MegaCHOP** = intenzifikovaný R-CHOP režim

Soubor pacientů Stomatologické kliniky LF UK a FN HK

Sledovaný soubor představovalo celkem 24 jedinců s diagnózou NHL (tab. 1). Poměr žen a mužů činil 1,4:1. Věk pacientů v okamžiku diagnózy se pohyboval v intervalu 28 - 83 let s mediánem 59 roků. Medián délky sledování činil 52 měsíců (interval 1 - 128 měsíců). U 7 jedinců se jednalo o primárně nodální onemocnění vycházející z krčních mízních uzlin. V 17 případech se jednalo o primárně extranodální onemocnění, tj. ENHL. V této podskupině byly nejčastěji postiženy velké slinné žlázy (celkem 5 případů). Další údaje o anatomické lokalizaci primárního extranodálního postižení jsou shrnuty v tabulce 2.

Tab. 2 Primární lokalizace extranodálních NHL

Lokalizace	Počet případů	Procentuální zastoupení (%)
Ústní sliznice	3	17,6
Alveolární výběžek	3	17,6
Tvářová stěna	3	17,6
Patro	2	11,8
Jazyk	1	5,9
Gl. parotis	3	17,6
Gl. submandibularis	1	5,9
Gl. sublingualis	1	5,9

Celkem 3 jedinci s ENHL měli v době stanovení diagnózy postiženy i krční lymfatické uzliny. Celkem 3 pacienti s NHL slinných žláz byli postiženi Sjögrenovým syndromem.

Histologicky se jednalo ve 22 případech o B-buněčný lymfom, v jednom případě o T-buněčný lymfom a v dalším případě o NK/T lymfom. V případě nodálních lymfomů šlo 6krát o FL, v sedmém případě o chronickou lymfatickou leukémii. Rovněž ve skupině extranodálních lymfomů byl nejčastěji zastoupen FL (6 případů, 35,3 %) následovaný DLBCL (4 případy, 23,5 %). Frekvence zastoupení jednotlivých histologických subtypů ENHL je uvedena v tabulce 3.

Tab. 3 Zastoupení jednotlivých histologických subtypů NHL

Lokalizace	Původ buněk	Histologická diagnóza	Počet případů
Nodální	B řada	FL	6
		CLL/SLL	1
Extranodální	B řada	FL	6
		DLBCL	4
		ENMZL	3
		kombinace ENMZL/FL	1
		Burkittův lymfom	1
		Celkem B lymfomy	22
	NK/T řada	extranodální NK/T lymfom nazálního typu	1
	T řada	T lymfom periferní	1
	Celkem	24	

FL = folikulární lymfom, CLL/SLL = chronická lymfatická leukémie/lymfom z malých lymfocytů, DLBCL = difuzní velkobuněčný B lymfom, ENMZL = extranodální lymfom z marginální zóny (MALT lymfom)

K 1. 1. 2010 byl zdravotní stav pacientů v hodnoceném souboru následující – celkem u 7 ze 22 sledovaných pacientů došlo k relapsu onemocnění. Z celkového počtu 24 pacientů žilo 15 pacientů, všichni toho času v kompletní remisi. Celkem 6 pacientů zemřelo (4 pacienti s FL, pacient s Burkittovým lymfomem a pacientka s extranodálním NK/T lymfomem nazálního typu), přičemž u 5 pacientů byl příčinou smrti maligní lymfom. Medián přežití činil 25 měsíců (interval 1 - 109 měsíců). O osudu 3 pacientů nemáme centní informace (nebyli hlášeni do Národního onkologického registru).

DISKUSE

Populační zastoupení postižených jedinců bylo v naší studii podobné jako v jiných pracích. Věk pacientů byl srovnatelný se zahraničními studii [5, 6, 11] i s českou celostátní studií NHL Trněného a kol. (60 let) [21]. Procentuální zastoupení žen ve sledovaném souboru (53,3 %) bylo srovnatelné s menšími publikovanými soubory [9, 11], avšak vyšší než ve většině publikací o NHL, jež uvádějí převahu jedinců mužského pohlaví, a to až dvojnásobnou [5, 6, 7, 21].

V našem souboru zcela převažovaly NHL z B-buněčné linie (91,7 %). Ve skupině nodálních lymfomů představovaly FL celkem 85,7 % všech subtypů, což je číslo mnohem vyšší než uvádí většina studií o výskytu NHL. Skupina nodálních lymfomů se jako celek chovala velmi podobně jako NHL v jiných nodálních lokalizacích.

Zajímavější se jevila podskupina ENHL. Nejčastější v ní bylo postižení velkých slinných žláz, mezi nimiž převažovaly afekce příušní žlázy (3 z 5 případů). Postižení tkání ústní dutiny bylo z anatomického hlediska rovnoměrné - zaznamenali jsme 3 postižení alveolárního výběžku, 3 případy změn bukalní a vestibulární sliznice a 2 postižení patra. Tvářová stěna byla postižena ve 3 případech. Toto rozložení se podobá souboru Solomidesovu [19] a Kempovu [9]. Překvapivé bylo zastoupení jednotlivých histologických subtypů ve skupině ENHL, neboť FL představovaly 35 % ENHL, přičemž jejich výskyt v extranodální lokalizaci je řídký (4 - 15 %) [9, 11, 19, 21]. DLBCL představovaly pouhých 23,5 %, zatímco jiné studie zabývající se problematikou ENHL v oblasti hlavy a krku uvádějí 55,6 - 84 % [5, 6, 9, 11, 19]. Třetím nejčastějším subtypem byly ENMZL (11,7 % ENHL), což je nález podobný údajům z jiných studií [6, 7, 9, 11, 19, 21]. Tato diskrepance může být v části případů dána odlišnostmi v zařazení ML podle dřívějších klasifikací a podle současné klasifikace (WHO 2008), u části případů pak zřejmě i omezenými možnostmi využití imunohistochemického vyšetření a molekulárních metod (malé množství materiálu, nevhodná fixace materiálu apod.) Atypický poměr zastoupení jednotlivých subtypů NHL byl pravděpodobně ovlivněn i nízkým počtem pacientů v našem souboru.

K cenzurnímu datu žilo 71,4 % z celkového počtu 21 pacientů, o nichž jsme měli k dispozici informace. Většina pacientů byla léčena chemoterapií, po zavedení monoklonálních protilátek (rituximabu) pak immunochemoterapií. Podíl radioterapie byl relativně nízký. Nejčastěji byl terapeuticky použit CHOP nebo CHOP-like režim, u B lymfomů kombinovaný s rituximabem.

ZÁVĚR

Pacienti s NHL v oblasti hlavy a krku bývají primárně vyšetřováni a někdy i nepříliš adekvátně ošetřováni praktickými a zubními lékaři, někdy též ambulantními specialisty, jimiž bývají otorinolaryngologové, chirurgové, dermatovenerologové. Podezření na maligní lymfom by měl vzbudit každý rychle rostoucí, často nebolestivý tumoriformní útvar trvající 4-6 týdnů či déle. Na základě vlastních zkušeností s diagnostikou těchto nádorů se domníváme, že v oblasti hlavy a krku je zapotřebí odlišit zejména odontogenní zánětlivá postižení, benigní epulidy, též exofyticky rostoucí dlaždicobuněčné karcinomy ústní sliznice, nádory malých slinných žlázek, jiná hematologická onemocnění (leukémie), dále též choroby velkých slinných žláz (záněty, cysty, nádory), jiné krční lymfadenopatie a mnohé další nádory a tumoriformní afekce.

Diagnózu NHL potvrdí histopatologické vyšetření adekvátního vzorku biopsované tkáně. Role zubního lékaře či maxilofaciálního chirurga zůstává do velké míry nezastupitelná, byť převážně diagnostická. Platí však, že při stanovení přesné diagnózy, zjištění rozsahu onemocnění, stanovení prognózy, volbě odpovídající léčebné modalitě a jejím provádění musí úzce spolupracovat specializovaný tým odborníků - hematopatolog, hematolog, klinický onkolog a radioterapeut. Povědomí o existenci NHL s projevy v oblasti ústní dutiny a slinných žláz by mělo patřit do arzenálu znalostí všech praktických zubních lékařů a maxilofaciálních chirurgů, neboť včasná a rychlá diagnostika může velmi pozitivně ovlivnit prognózu těchto závažných chorob.

LITERATURA

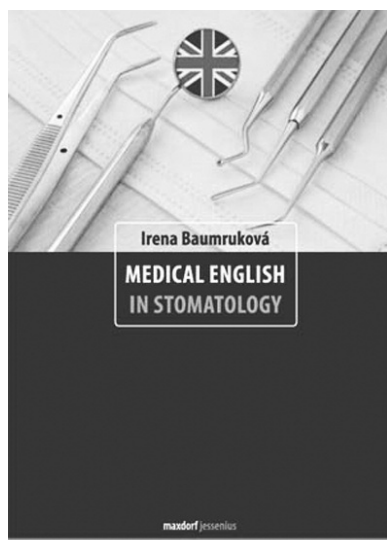
- Bahnassy, A. A., Zekri, A. R. N., Asaad, N., El-Houssini, S., Khalid, H. M., Sedky, L. M., Mokhtar, N. M.:** Epstein-Barr viral infection in extranodal lymphoma of the head and neck: Correlation with prognosis and response to treatment. *Histopathology*, roč. 48, 2006, s. 516-528.
- Belada, D., Trněný, M. a kolektiv autorů:** Kooperativní lymfomové skupiny: Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy III. 4. vyd. Hradec Králové: HK CREDIT, s.r.o., 2009. 129 s. ISBN 978-80-86780-42-9.
- Clarke, C. A., Glaser, S. L.:** Changing incidence of non-Hodgkin's lymphomas in the United States. *Cancer*, roč. 94, 2002, s. 2015-2023.
- Ellis, G. L.:** Lymphoid lesions of salivary glands: Malignant and benign. *Med. Oral Pathol. Oral Cir. Bucal*, roč. 12, 2007, č. 7, s. e479-e485.
- Epstein, J. B., Epstein, J. D., Le, N. D., Gorsky, M.:** Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, roč. 92, 2001, s. 519-525.
- Ezzat, A. A., Ibrahim, E. M., El Weshi, A. N., Khafaga, Y. M., AlJurf, M., Martin, J. M., Ajaram, D. S., Bazarbashi, S. N., Stuart, R. K., Zucca, E.:** Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: Clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. *Head Neck*, roč. 23, 2001, s. 547-558.
- Groves, F. D., Linet, M. S., Travis, L. B., Devesa, S. S.:** Cancer surveillance series: Non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J. Natl. Cancer Inst.*, roč. 92, 2000, s. 1240-1251.
- Kassan, S. S., Thomas, T. L., Moutsopoulos, H. M., Hoover, R., Kimberly, R. P., Budman, D. R. et al.:** Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann. Intern. Med.*, roč. 89, 1978, s. 888-892.
- Kemp, S., Gallagher, G., Kabani, S., Noonan, V., O'Hara, C.:** Oral non-Hodgkin's lymphoma: review of the literature and World Health Organization classification with reference to 40 cases. *Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, roč. 105, 2008, s. 194-201.
- Klener, P.:** Non-hodgkinské lymfomy. In: Doporučené postupy pro praktické lékaře. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně. Reg. č. a/030/100. Dostupné také na WWW: <<http://209.85.129.132/search?q=cache:RL4FB1JwFLAJ:www.cls.cz/dokumenty2/os/r100.rtf+klener+lymfomy+spolecnost&cd=1&hl=cs&ct=clnk&gl=cz>>.
- Kolokotronis, A., Konstantinou, N., Christakis, I., Papadimitriou, P., Matiakis, A., Zamboukas, T., Antoniadis, D.:** Localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma of oral cavity and maxillofacial region: A clinical study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, roč. 99, 2005, s. 303-310.
- Lacy, J.:** Disorders of lymphocytes. In Andreoli T. E., Carpenter, C. C. J., Griggs, R. C., Loscalzo, J. (ed.): *Cecil Essentials of Medicine*. 5. vydání. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 2001, s. 435-448.
- Laskar, S., Mohindra, P., Gupta, S., Shet, T., Muckaden, M. A.:** Non-Hodgkin lymphoma of the Waldeyer's ring: clinicopathologic and therapeutic issues. *Leukemia Lymphoma*, roč. 49, 2008, č. 12, s. 2263-2271.
- Lazarus, M. N., Robinson, D., Mak, V., Moller, H., Isenberg, D. A.:** Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*, roč. 45, 2006, s. 1012-1015.
- Lima, I., Carneiro, A. S. B., Amorim, C. A., Santiago, M. B.:** Hodgkin lymphoma as a complication of primary Sjögren's syndrome. *Mod. Rheumatol*, roč. 18, 2008, s. 200-202.
- Mawardi, H., Cutler, C., Treister, N.:** Medical management update: Non-Hodgkin lymphoma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, roč. 107, 2009, s. e19-e33.
- Mottl, R., Laco, J., Belada, D., Týčová, V.:** Difúzní B-velkobuněčný lymfom gingívy – popis případu. *Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové*, roč. 52, 2007, č. 1, s. 47-52.
- Ramos-Casals, M., García-Carrasco, M., Font, J., Cervera, R.:** Sjögren's syndrome and lymphoproliferative diseases. In: Shoenfeld, Y., Gershwin, E. M.: *Cancer and autoimmunity*. Elsevier Science B.V., 2000, s. 55-80.
- Solomides, C. C., Miller, A. S., Christman, R. A., Talwar, J., Simpkins, H.:** Lymphomas of the oral cavity: Histology, immunologic type, and incidence of Epstein-Barr virus infection. *Human Pathol*, roč. 33, 2002, č. 2, s. 153-157.
- Theander, E., Henriksson, G., Ljungberg, O., Mandl, T., Manthorpe, R., Jacobsson, L. T. H.:** Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann. Rheum. Dis.*, roč. 65, 2006, s. 796-803.
- Trněný, M., Vášová, I., Pytlík, R., Belada, D. et al.:** Distribuce podtypů non-Hodgkinského lymfomu v České republice a jejich přežití. *Klinická onkologie*, roč. 20, 2007, s. 340-348.
- Urquhart, A., Berg, R.:** Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Laryngoscope*, roč. 111, 2001, s. 1565-1569.
- Vega, F., Lin, P., Medeiros, L. J.:** Extranodal lymphomas of the head and neck. *Ann. Dian. Pathol.*, roč. 9, 2005, s. 340-350.
- Vose, J. M., Chiu, B. C. H., Cheson, B. D., Dancy, J., Wright, J.:** Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology Am. Soc. Hematom Educ. Program*, 2002, s. 241-262.
- Wu, X. C., Andrews, P., Chen, V. W., Groves, F. D.:** Incidence of extranodal non-Hodgkin lymphomas among whites, blacks, and Asian/Pacific Islanders in the United States: Anatomic site and histology differences. *Cancer Epidemiol*, roč. 33, 2009, s. 337-346.
- Zhang, W., Feng, S., Yan, S., Zhao, Y., Li, M., Sun, J., Zhang, F. C., Cui, Q., Dong, Y.:** Incidence of malignancy in primary Sjögren's syndrome in a Chinese cohort. *Rheumatology*, roč. 49, 2010, č. 3, s. 571-577.
- Zintzaris, E., Voulgarelis, M., Moutsopoulos, H. M.:** The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, roč. 165, 2005, s. 2337-2344.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZ ČR 00179906.

Autoři děkují za spolupráci paní S. Wydrové z pracoviště Národního onkologického registru Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN v Hradci Králové.

MUDr. et MUDr. Vendula Nováková
Stomatologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: novakovav@lfhk.cuni.cz

ČESKÁ
STOMATOLOGIE
roč. 111
2011, č. 2
s. 36-45



MEDICAL ENGLISH IN STOMATOLOGY

Moderní učebnice angličtiny pro stomatologu

Irena Baumruková

Maxdorf 2010, str. 180, edice Jessenius
ISBN 978-80-7345-232-2
Cena: 295 Kč
Formát B5, V2

Anotace:

Vynikající moderní učebnice lékařské angličtiny určená stomatologům a studentům zubního lékařství, vhodná rovněž pro dentální hygieniky a střední zdravotnický personál ve stomatologii. Jde o první učebnici u nás obsahující skutečně soudobou terminologii užívanou stomatologu v anglicky mluvících zemích. Dobrá znalost odborné angličtiny je dnes ve stomatologii nezbytná jak z důvodů studia odborné literatury či vzdělávání na zahraničních stážích, tak pro komunikaci s anglicky hovořícími pacienty. Učebnice obsahuje téměř 2000 slov včetně přepisu výslovnosti a je rozdělena do přehledných, tematicky ucelených kapitol, které na sebe navazují jen volně, takže je možné – podle potřeb čtenáře – začít se studiem kteroukoli částí knihy. Významnou součástí knihy jsou prakticky zaměřená cvičení odborné konverzace a velmi obsažné tematické slovníky za každou lekci. Nedílnou součástí knihy jsou i souborné anglicko-české a česko-anglické slovníky a obsáhlý klíč k překladům.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.