

Avaskulární nekróza hlavice kosti stehenní u pacientky s difuzním velkobuněčným B-lymfomem léčeným vysokodávkovanou imunochemoterapií

Zuzana Kubová¹, Antonín Hluší¹, Tomáš Papajík¹, Jan Špička³, Miroslav Mysliveček², Karel Indrák¹

¹Hemato-onkologická klinika FN OL a LF UP v Olomouci

²Klinika nukleární medicíny FN Olomouc

³Ortopedická klinika FN Olomouc

Kortikoidy indukovaná avaskulární nekróza (AVN) hlavice kosti stehenní je vzácnou, nicméně popisovanou komplikací léčby pacientů s lymfomem či leukemií. Jde o patologický proces charakterizovaný poruchou mikrocirkulace s následnou ischemizací, která postupně vede k nekróze různě velkého segmentu kosti. Práce popisuje případ mladé pacientky s primárně mediastinálním difuzním velkobuněčným B-lymfomem, která byla léčena sekvenční imunochemoterapií s intermitentním podáním vysokodávkovaných kortikoidů. Za 106 dní po zahájení terapie dochází u pacientky ke vzniku AVN hlavice levé kosti stehenní.

Klíčová slova: avaskulární nekróza hlavice kosti stehenní, difuzní velkobuněčný B-lymfom, kortikoidy.

Avascular necrosis of the femoral head in patient with diffuse large B-cell lymphoma treated with high dose immunochemotherapy

Corticosteroid-induced avascular necrosis (AVN) of the femoral head is a rare, but well-known complication of lymphoma and leukemia treatment. It is a pathological process characterized by impaired microcirculation with subsequent ischaemia which gradually leads to necrosis of the bone segment. There is the case report of young patient with primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma described. She was treated with sequential immunochemotherapy with intermittent administration of high dose corticosteroids. In 106 days after initiation of therapy AVN of the left femoral head was observed.

Key words: avascular necrosis of the femoral head, diffuse large B-cell lymphoma, corticosteroids.

Onkologie 2009; 3(4): 254–257

Úvod

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) představuje nejčastěji se vyskytující podtyp ne Hodgkinova lymfomu (NHL), čítající 30–35 % ze všech případů. Patří do skupiny agresivních, nicméně potenciálně kurabilních lymfoproliferativních onemocnění. Výsledky léčby pacientů s DLBCL se za posledních 10 let výrazně zlepšily přidáním anti-CD20 monoklonální protilátky (rituximab) ke kombinované chemoterapii, což demonstrovalo i několik randomizovaných studií s rozličným spektrem pacientů (1, 2, 3). Kombinace imunoterapie s chemoterapií je v současné době zlatým standardem v terapii pacientů s DLBCL. Sestavení mezinárodního prognostického indexu (IPI) v roce 1993 umožnilo jednoduše rozlišit hlavní rizikové skupiny pacientů s rozdílnou prognózou (4). Avaskulární nekróza je vzácnou, nicméně známou komplikací léčby lymfomů a leukemií chemoterapií obsahující kortikoidy, s incidencí pohybující se v rozmezí 1–10 %.

Popis případu

Pacientka ve věku 28 let byla vyšetřena na Oddělení urgentního příjmu FN Olomouc

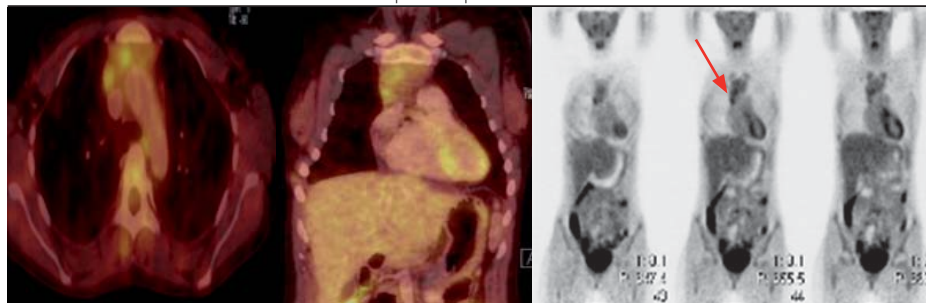
pro otok levé horní končetiny, levé strany krku a dušnost. Na základě rentgenového snímku, ukazujícího rozšíření mediastinu, bylo indikováno provedení CT plic a mediastinu s intravenózní aplikací kontrastní látky. Toto vyšetření odhalilo tumor mediastinu velikosti 10 × 6 × 10 cm s útlakem horní duté žíly. S podezřením na lymfom byla pacientka referována na Hemato-onkologickou kliniku ve FN Olomouc. Nemocná podstoupila komplexní laboratorní vyšetření, kde byla nápadná elevace laktát dehydrogenázy do dvojnásobku normy, ostatní parametry nebyly patologicky změněny. Následně byla vyšetřena pomocí celotělové integrované pozitronové emisní to-

mografie s použitím 18F-fluoro-deoxy-glukózy a počítačové tomografie (18F-FDG PET/CT) s podáním perorální a intravenózní kontrastní látky, které odhalilo zvýšenou akumulaci 18F-FDG v měkkotkáňové masě v předním mediastinu velikosti 105 × 68 × 117 mm, která komprimovala horní dutou a brachiocefalicou žílu (obrázek 1).

Vzhledem k absenci periferní lymfadenomegalie byla referována na chirurgické pracoviště k provedení video-asistované torakoskopické biopsie z mediastinu. Histologický nález odebrané tkáně odhalil diagnózu ne-Hodgkinova lymfomu, podtyp primárně mediastinální DLBCL, CD20 pozitivní s vysokou proliferační

Obrázek 1. Iniciální 18F-FDG PET/CT vyšetření



Obrázek 2. Časné hodnocení léčebné odpovědi pomocí 18F-FDG PET/CT

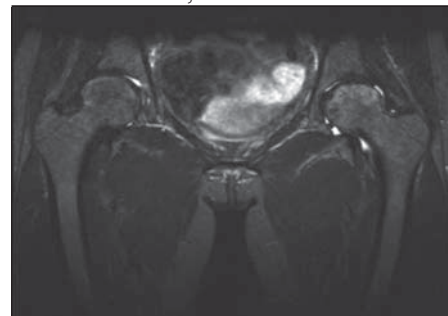
aktivitou hodnocenou pomocí imunohistochemického barvení (Ki67 80%). Klinické stadium bylo ohodnoceno jako IIA dle AnnArbor klasifikace a rizikové skóre vypočítáno dle IPI bylo 1. Vzhledem k přídatným rizikovým faktorům („bulky“ onemocnění v největším rozměru nad 10 cm, hladina sérové tymidinkinázy nad normu, vysoká hodnota proliferačního indexu Ki67) byla pacientka indikována k intenzivní sekvenční imunochemoterapii obsahující kortikosteroidy s intermitentním podáním faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF), nutných ke zkrácení období očekávané neutropenie a dodržení dávkové intenzity plánované terapie (příloha 1). V rámci grantového projektu bylo provedeno časné restážovací vyšetření po 2 cyklech chemoterapie s antracyklinem (PACEBO) pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT, kde došlo k regresi měkkotkářového ložiska na velikost 56 × 24 × 51 mm, které vykazovalo akumulaci ¹⁸F-FDG ve třech okresech této masy. Časná odpověď byla hodnocena jako PET-pozitivní parciální remise choroby (5, 6) (obrázek 2).

Dále pokračovala v intenzivní imunochemoterapii, kdy absolvovala režim s vysokodávkovaným metotrexátem (IVAM) a další cyklus PACEBO. Před pátým cyklem chemoterapie přišla k ambulantnímu ošetření pro týden trvající bodavou bolest lokalizovanou do oblasti levého kyčelního kloubu s iradiací do stehna. Ve fyzikálním vyšetření dominovala antalgická chůze, pohyby v kyčli nejevily omezení, nicméně v maximálním rozsahu byly výrazně bolestivé. V rámci pátrání po příčině byl proveden rentgenový snímek sakroiliakálního skloubení s nálezem zneostřené kloubní štěrby oboustranně, které mohlo odpovídat incipientní sakroileitidě (obrázek 3). Následně bylo ortopedem indikováno vyšetření kyčelních kloubů magnetickou rezonancí, které odhalilo obraz počínající avaskulární nekrózy hlavičky kosti stehenní vlevo s reaktivní tekutinovou kolekcí kolem krčku i hlavičky (obrázek 4).

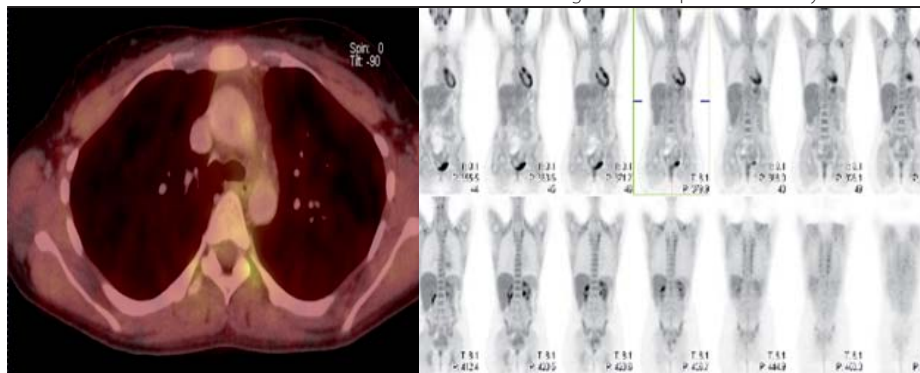
Ortoped poté navrhl nemocnou k dřevěné dekompresní operaci, která měla za úkol snížit nitrokostní tlak a zabránit rozvoji další ische-

mie a nekrózy v prekolapsovém stadiu. V této chvíli vyvstala otázka operačního řešení AVN s nejistým výsledkem, které by pro pacientku s maligním, prognosticky ne zcela příznivým onemocněním znamenalo odložení imunochemoterapie a nedodržení dávkové intenzity resp. dávkového intervalu léčby, což by mohlo zhoršit celkový výsledek protinádorové terapie (7). Po zhodnocení celkového benefitu a rizika byla AVN léčena konzervativním přístupem, spočívající v dlouhodobém odlehčování postižené končetiny, medikamentózním tlumením bolesti společně s venoprotektivy, vazodilantancii a nesteroidními antiflogistiky, následně bisfosfonáty a preparáty vápníku. Definitivní řešení bylo naplánováno po dokončení protinádorové terapie s vynecháním kortikoidů a se snahou o omezení aplikace G-CSF zkracující období očekávané neutropenie po chemoterapii, jejichž podání a případná leukocytóza by mohly zhoršovat mikrocirkulaci v postižené lokalitě. Pacientka dokončila plánovanou imunochemoterapii s dosažením PET-negativní kompletní remise lymfomu bez progresu potíží plynoucích z AVN (obrázek 5).

Následně byla opět odeslána na ortopedické vyšetření. Klinicky již ortoped neshledal bolestivost v uvedené lokalitě ani při maximálních pohybech v levém kyčelním kloubu, které byly bez omezení. Kontrolní rentgenový snímek popsal sklerózu laterální části zátěžové zóny hlavičky kosti stehenní bez inkongruence

Obrázek 3. Počínající sakroileitida**Obrázek 4.** Počínající AVN

či kolapsu. Pacientka podstoupila kontrolní vyšetření kyčlí magnetickou rezonancí, kde byla zaznamenána výrazná regrese nálezu. Vzhledem k této skutečnosti a uspokojivému klinickému stavu ortopedické konzilium upustilo od operačního řešení a navrhlo pokračovat v konzervativní terapii čítající odlehčování končetiny, řízenou rehabilitaci pohybu kyčle a farmakoterapii bisfosfonáty spolu s preparátem vápníku. S odstupem 8 týdnů pak bylo realizováno kontrolní vyšetření kyčlí magnetickou rezonancí, kde byl zobrazen jen edém krčku levé kosti stehenní, další změny nebyly nalezeny. V této chvíli byla pacientka indikována k ukončení farmakoterapie, odložení berlí a postupnému zatěžování končetiny.

Obrázek 5. Restážovací 18F-FDG PET/CT s obrazem PET – negativní kompletní remise lymfomu

Diskuze

Avaskulární nekróza je patologický proces, způsobený poruchou nitrokostní cirkulace. Geneze procesu není dosud zcela objasněna, na jeho počátku totiž může stát řada událostí. Finálním mechanismem patologického děje všech případů je ischemie, která vzniká poškozením cévy (post-traumatická ischemie), nebo její intra- či extraluminální obliterací. Předpokládá se, že příčinou intraluminální obliterace jsou tukové mikroemboly (8), srpkovité erytrocyty, hyperkoagulační stav, resp. intravaskulární koagulace. Za mechanismus vedoucí k extraluminální obliteraci je označován nitrokostní kompartment syndrom, který vede ke zvýšení tlaku v kostní dřeni, a tím k omezení toku v intraoseálních cévách. Stejně tak hypertrofie adipocytů může způsobit kritické zvýšení nitrodřeňového tlaku. Následkem ischemie dochází postupnými mechanismy k nekróze různě velkého segmentu kosti. Nekrotická tkáň kolabuje, což vede ke ztrátě kongruence a vývoji degenerativní artrózy. Mezi známé rizikové faktory vzniku AVN patří léčba kortikosteroidy v množství větším než 0,5 mg/kg, abúzus alkoholu, porucha lipidového metabolismu, Kesonova nemoc, Gaucherova nemoc, srpkovitá anémie, HIV infekce, vzácně gravidita a endogenní hyperkorticismus, 25 % případů je idiopatických. Vznik AVN u lymfoproliferativních onemocnění v souvislosti s aplikací chemoterapie obsahující kortikosteroidy je vzácnou, nicméně známou komplikací léčby. Jednou z prvních prací zmiňující AVN ve vztahu k léčbě lymfomu je článek amerických autorů z roku 1975 (9). Popisuje případy 4 pacientů s maligním lymfomem léčených kombinovanou chemoterapií s intermitentním podáním prednisolonu. V rozmezí 20–40 měsíců po zahájení léčby se u 1,3 % ze všech léčených pacientů objevila osteonekróza hlavice femuru. Léčba steroidy vede k hypertrofii a hyperplazii tukových buněk v kostní dřeni za současného zvýšení tlaku a omezení toku krve v příslušné lokalitě. Zvýšení tlaku a objemu tukových buněk vede ke kolapsu sinusoid v hlavici kosti stehenní. Tento fenomén může být hlavní příčinou vzniku nekrózy. Efekt dexametazonu na pluripotentní buňku získanou ze stromatu kostní dřene byl studován v práci amerických autorů (10, 11). Data naznačují, že dexametazon stimuluje adipogenezu diferenciací pluripotentních buněk v adipocyty, potencuje kumulaci tukových buněk, potlačuje expresi mRNA kolagenu typu I a osteokalcinu a tím diferenciaci v osteoblasty. Přidání lovastatinu do kultur mělo za následek potlačení inhibičního vlivu kortikosteroidů na expresi osteoblastických

Tabulka 1. Sekvenční imuno(R)chemoterapie schéma protokol

Terapie	Den podání v protokolu
R-PACEBO	1. den
R-PACEBO	22. den
R-IVAM	43. den
R-PACEBO	71. den
R-PACEBO	92. den
R-HAM	113. den
R	150. den (±7 dnů)
R	171. den (±7 dnů)

Tabulka 2. R-PACEBO

Lék	Dávka	Den podání
Rituximab	375 mg/m ²	1. den
Cyclophosphamid	850 mg/m ²	1. den
Adriablastin	40 mg/m ²	1. den
Etoposid	200 mg/m ²	1. den
Prednison	40 mg/m ²	1.–14. den
Bleomycin	10 mg/m ²	8. den
VCR	2 mg	8. den

Tabulka 3. R-IVAM

Lék	Dávka	Den podání
Rituximab	375 mg/m ²	1. den
Ifosfamid	1 500 mg/m ²	1.–5. den
Uromitexan	1 200 mg	1.–5. den
Etoposid	150 mg/m ²	1.–3. den
Cytosin-arabinosid	100 mg/m ²	1.–3. den
Methotrexat	3 g/m ² kontinuální infuze 24 hodin	5. den
Ca-leucovorin	25 mg/m ² co 6 hodin	6./7.–10. den (první dávka za 12 hod. po ukončení MTX)

Tabulka 4. R-HAM

Lék	Dávka	Den podání
Rituximab	375 mg/m ²	1. den
Cytosin-arabinosid	2 g/m ² 2 × denně	1.–2. den
Mitoxantron	10 mg/m ²	2.–3. den

genů. Jednoznačný průkaz osteonekrózy byl pozorován při sekci kuřat léčených kortikosteroidy ve srovnání s těmi, léčenými kombinací steroidů s lovastatinem, kde byla jednoznačně nižší adipogeneza a AVN nebyla prokázána. Tento efekt lovastatinu by mohl být využit v prevenci rozvoje AVN indukované steroidy. Preventivní účinek statinů u pacientů léčených kortikosteroidy studoval Pritchett a kol., incidence AVN v souboru se pohybovala do 1 % během 7,5letého sledování (12). Dosavadní data naznačují, že AVN se objevuje velmi záhy po zahájení terapie vyššími dávkami kortikoidů (13), nicméně pokud nedojde k jejímu vzniku do 6 měsíců, riziko pozdějšího výskytu je extrémně nízké, do-

konce i přes pokračující kortikoterapii. Otázkou zůstává, zda mohou svou roli ve vzniku AVN sehrát granulocyty-stimulující faktory, užívané k redukci doby trvání neutropenie, navozené cytotoxickou chemoterapií, které stimulují kostní dřeň k produkci vyššího množství neutrofilů.

Závěr

V kazuistice demonstrujeme relativně vzácnou komplikaci protinádorové terapie u pacientky s maligním lymfoproliferativním onemocněním. Kortikosteroidy indukovaná avaskulární nekróza hlavice femuru se u pacientky objevila za 3,5 měsíce od zahájení terapie, po celkové dávce 2 940 mg prednisolonu v intermitentním

podání. Manifestovala se typickými klinickými projevy. S výjimkou pozdních stadií AVN, kdy je indikována totální náhrada kyčelního kloubu, nejsou názory na léčbu tohoto stavu jednoznačné. V našem případě jsme po domluvě s ortopedem upřednostnili konzervativní postup před operačním řešením a dokončení léčby lymfomu bez dalšího použití kortikosteroidů. Tento postup vedl k PET-negativní remisi lymfomu a zároveň nezhoršil nález v oblasti postižené AVN.

Literatura

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma, *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242.
2. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma, *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117–4126.
3. Pfreundschuh MG, Trümper L, Ma D, et al. Randomized Intergroup trial of first line treatment for patients ≤ 60 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with CHOP-like regimen with or without The anti-CD20 antibody rituximab- Early stopping after the first interim analysis, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 558s (abstr 6500; suppl).
4. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma, *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
5. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–586.
6. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early staging positron emission tomography (PET) with fluorine 18 fluorodeoxyglucose ([18 F] FDG) predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma, *Annals of Oncology* 2002; 13: 1356–1363.
7. Lepage E, Gisselbrecht C, Haioun C, et al. Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma patients: Application to LNH-87 protocol, *Ann. Onc.*, September 1993; 4: 651–656.
8. Jones Jr JP. Fat embolism and osteonecrosis, *orthop Clin North Am*, 1985; 16: 595–633.
9. Ihde DC, DeVita VT. Osteonecrosis of the femoral head in patients with lymphoma treated with intermittent combination chemotherapy, *Cancer* 1975; 36: 1585–1588.
10. Cui Q, Wang G-J, Balian G. Steroid-induced adipogenesis in a pluripotent cell line from bone marrow, *J Bone Joint Surg*, 1997; 79-A: 1054–1063.
11. Wang GJ, Cui Q, Balian G. The pathogenesis and prevention of steroid induced osteonecrosis, *Clin Orthop*, 2000; 370: 295–310.
12. Pritchett J. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patient receiving steroids, *Clin Orthop*, 386: 173–178.
13. Sakamoto M, Shimizu K, Iida S. Osteonecrosis of femoral head: a prospective study with MRI, *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 213–219.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR No. NR/9502-3 a VZ MŠM 619 895 9205.

MUDr. Zuzana Kubová

Hemato-onkologická klinika
LF UP v Olomouci a FN OL
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
kubovaz@seznam.cz

