

# Zriedkavý simultánny výskyt lymfómu z plášťových buniek a mnohopočetného HPV 52 asociovaného spinocelulárneho karcinómu kože

## (Rare simultaneous occurrence of the mantle cell lymphoma and multiple HPV 52 associated squamous cell carcinoma of the skin)

Péčová, T.<sup>1</sup>, Plank, L.<sup>2</sup>, Sokol, J.<sup>3</sup>, Péc, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, <sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, <sup>3</sup>Klinika hematológie a transfuziológie  
Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave  
a Univerzitná nemocnica v Martine

korešpondencia: tpecova@gmail.com

### Úvod

Autori prezentujú histologicky verifikovaný prípad vzácneho duplicitného výskytu kožných nádorov – lymfómu z plášťových buniek metastazujúceho do kože spolu s mnohopočetnými spinocelulárnymi karcinómami s pozitívou potenciálne onkogénneho vysokorizikového HPV 52. Klinický obraz lézií imponoval ako viacpočetné keratoakantómy a aktinické keratózy. V čase histologickej verifikácie bolo ochorenie v pokročilom štádiu vývoja s multiorgánovými metastázami. Nakoľko pacient až do doby histologickej verifikácie onkologického ochorenia ako aj neskôr odmietal všetky ďalšie vyšetrenia a liečbu, bol odoslaný do domácej starostlivosti, kde o dva mesiace umrel.

**Kľúčové slová:** spinocelulárny karcinóm, HPV 52, lymfóm z plášťových buniek

### Abstract

The authors present a rare case of the skin tumour duplicity: the mantle cell lymphoma metastating to the skin along with the multiple squamous cell carcinomas of the skin, high-potential oncogenic risk HPV 52 positive. The lesions were clinically classified as multiple keratoacanthomas and the actinic keratoses. At the time of the histological verification, the disease was in the terminal stage with the metastases in the multiple organs. Because the patient refused any treatment and further investigations of the oncological diseases, he remained in the home care, where he died within two months.

**Key words:** squamous cell carcinoma, HPV 52, mantle cell lymphoma

### Kazuistika

Prezentujeme prípad 71-ročného pacienta, povoláním farmár a celý život žijúceho na vidieku, s mnohopočetnými infiltrovanými papulami, nodulami až tumormi veľkosti 0,5 až 2,0 cm v priemere, farby kože, ale aj ružovej farby, niektoré ostro ohraničené, niektoré s inflamovaným livídnym okrajom v počte 36, situované na koži hornej tretiny hrudníka, chrbta a na tvári. Niektoré z lézií boli kryté krustosquamami, niektoré mali iba erodovaný povrch a niektoré mali povrch intaktný. Infiltrované lézie na tvári mali vo väčšine erodovaný povrch, často krytý krustosquamou, lézie na trupe mali väčšinou intaktný povrch (Obr. 1, 2).

Pacient bol prijatý s generalizovanou lymfadenopatiou, palpačne s paketmi lymfatických uzlín (LU) v axilách, ingvínach a na krku. Posledný mesiac udával bolesti hrdla a ťažkosti s prehĺtaním. V zdravotnej dokumentácii boli záznamy o exstirpácii histologicky verifikovaného spinocelulárneho karcinómu v temporálnej oblasti a na nose, realizovanej pred dvoma rokmi. Pred deviatimi rokmi bol odstránený histologicky verifikovaný bazocelulárny karcinóm pravého predlaktia. Anamnesticky mal pacient neliečenú hypertenziu, nikotinizmus s chronickou fajčiarskou bronchitídou, chronické ochorenie obličiek štádiom 2K/DOQI a sideropenickú anémiu.

Ultrasonografia zobrazila v retroperitoneu pakety LU pozdĺž vena cava inferior do 28 x 16 mm, na krku LU do 27 x 13 mm, v axilách do 48 x 23 mm a v ingvínach do 45 x 25 mm. Počítačová tomografia (CT) pľúc, mediastína a abdomenu potvrdila obojstranné mnohopočetné nádorové metastatické postihnutie pľúc (pakety LU paratracheálne, subkarínne a v hĺoch), zväčšenie LU prekardiálne, paraaortálne, v zadnom dolnom mediastíne, v axilách, subhepatálne pri hlave pankreasu, ako aj paraaortálne a parakaválne so začlenenou aortou a komprimovanou vena cava superior. V orofaryngu bola okrem nálezu obojstranných paketov splývajúcich a k okoliu fixovaných LU typu malígnych infiltrátov pozorovaná aj hyperplázia podnebných mandlí s redukciovou hltanovej bránky. Biochemicky glykémia, kyselina močová, celkové bielkoviny, bilirubín, cholesterol, triacylglycerol, hepatálne enzýmy, sodík, draslík, chlór, sérové železo, klirens endogénneho kreatinínu, alfafetoproteín (AFP), CA 19-9 antigén skvamóznych buniek (SCC) rovnako ako počet leukocytov, lymfocytov, monocytov, eozinofilov, bazofilov a trombocytov v periférnom krvnom obraze boli v rámci referenčných hodnôt. Prehľad patologicky zvýšených biochemických parametrov zobrazuje tabuľka č. 1.



**Obr. 1** • Spinocelulárny karcinóm kože čela, pozitívna HPV 52



**Obr. 2** • Metastáza MCL do kože imitujúca keratoakantóm

**Tabuľka č. 1** • Patologicky zvýšené biochemické parametre pacienta

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
Urea	10,9	2,8 – 7,2	mmol/l
Kreatinín	128	72 - 127	μmol/l
Laktátdehydrogenáza	5,16	1,83 – 4,12	μkat/l
CRP	12,1	0,0 – 5,0	mg/l
ASLO	250,4	0,0 – 200,0	IU/ml
Reumatoidný faktor	16,1	0,0 – 15,0	kIU/l
Beta 2 mikroglobulín /sérum/	9,08	0,80 – 1,80	mg/l
Beta 2 mikroglobulín /moč/	0,63	0,00 – 0,50	mg/l
Mukoproteíny	430	0 – 386	g/l
Kreatinín /moč/	14,9	4,0 – 10,5	mg/mmol
Karcinoembryonálny antigén (CEA)	4,47	0,00 – 3,40	μg/l
Neurónšpecifickáenoláza (NSE)	26,25	0,00 – 16,30	μg/l
Cytokeratínový fragment (CYFRA 21)	12,99	0,00 – 2,08	μg/l
Parciálny tlak O <sub>2</sub>	6,88	9,80 – 13,30	kPa
Vápnik	2,69	2,20 – 2,65	mmol/l
Železo	6,1	12,5 – 32,2	μmol/l
Transferín	1,51	2,00 – 3,60	g/l
Erytrocyty	4,25	4,5 – 6,0	10*12/l
Hemoglobín	125	140 – 179	g/l
Hematokrit	0,37	0,407 – 0,503	-
Lymfocyty	20,7	25 – 46	%

Boli vykonané biopsie lézií kože a dolnej pery, LU ľavej retroaurikulárnej oblasti, tumorózneho útvaru chrbta a nodulárneho útvaru supraklavikulárnej oblasti. V histologickom obraze z lézií klinicky imponujúcich ako aktinické keratózy sa verifikovali rohovatejúce stredne dobre diferencované spinocelulárne karcinómy (Obr. 3).

Z nodulárneho útvaru imponujúceho ako keratoakantóm sa imunohistochemicky a imunofenotypizáciou verifikoval blastický infiltrát (Obr. 4), ktorý sa na základe nukleárnej pozitivity cyklínu D1 diagnostikoval ako CD20+ B-NHL typu lymfómu z plášťových buniek (MCL), blastoidný variant (Obr. 5).

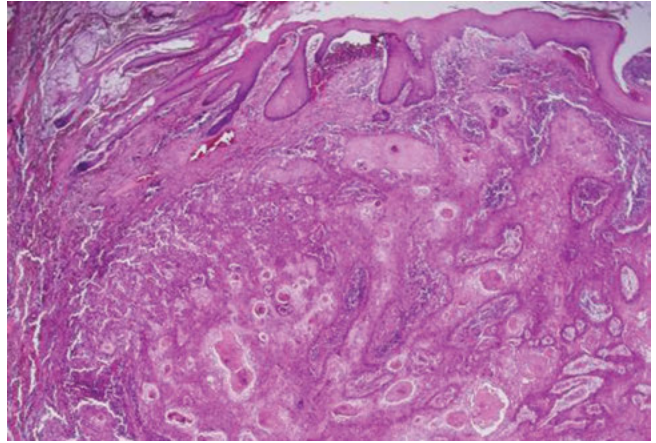
Vo všetkých excíziách z nádorov epitelového pôvodu boli prítomné aj fokálne lymfómové (MCL) infiltráty (Obr. 6).

Metodikou molekulárnej biológie Realtime PCR DNA HPV z tkaniva spinocelulárnych karcinómov bol potvrdený genotyp vírusu ľudskeho papilómu – HPV 52.

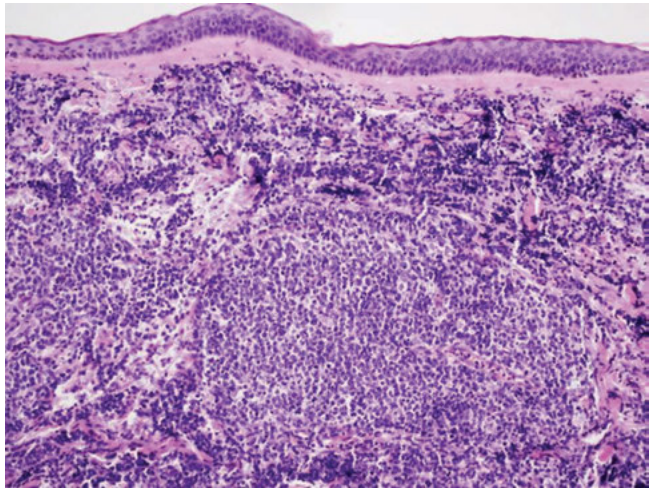
Na základe popísaných vyšetrení bolo ochorenie diagnostikované ako mnohopočetné rohovatejúce, stredne diferencované spinocelulárne karcinómy kože s pozitívou genotypu HPV 52 a súčasne prítomný blastoidný variant CD20+ B-NHL typu lymfómu z plášťových buniek metastázujúci do kože a viscerálnych orgánov. Nakoľko pacient liečbu odmietol, bol na vlastnú žiadosť prepustený do domácej starostlivosti, kde o dva mesiace zomrel.

#### Diskusia

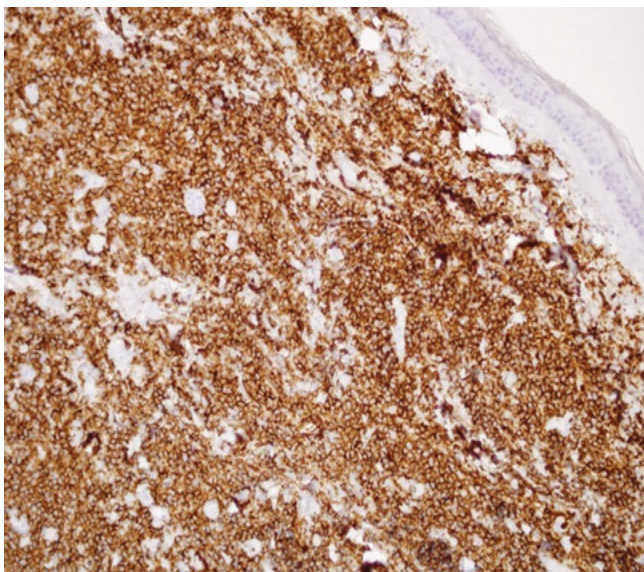
Lymfóm z plášťových buniek (mantle cell lymphoma, MCL) je relatívne vzácny typ lymfómu, predstavujúci len 3 – 6% všetkých prípadov non Hodgkinových lymfómov [1]. Vďaka kombinácii nevyliciteľnosti a agresívneho rastu predstavuje najhoršie vlastnosti indolentných ako aj agresívnych lymfómov, čo je podkladom pre nepriaznivú klinickú prognózu. MCL je ochorenie skôr vyššieho veku s mediánom výskytu 64-ročných, s prevahou u mužov (pomer muži/ženy 2:1). U väčšiny pacientov je ochorenie diagnostikované v pokročilom klinickom štádiu (III – IV



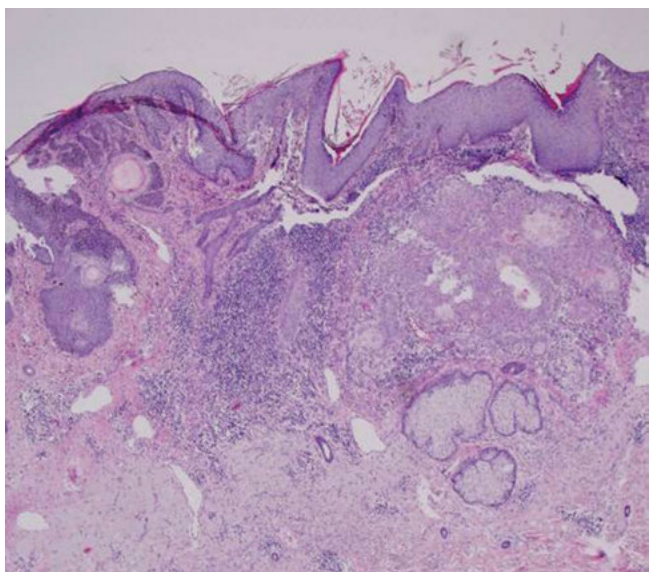
Obr. 3 • Diferencovaný spinocelulárny karcinóm kože, HE



Obr. 4 • Kožná metastáza MCL, blastoidný variant



Obr. 5 • Kožná metastáza MCL, blastoidný variant, CD 20+



Obr. 6 • Primárny spinocelulárny karcinóm kože na periférii s celulárnou infiltráciou metastázujúceho MCL

podľa AnnArbor klasifikácie), typicky s generalizovanou lymfadenopatiou (až 80% pacientov), infiltrovanou kostnou dreňou (70 – 80%), leukemizáciou a splenomegáliou (2 – 4). Pomerne časté je postihnutie rôznych extranodálnych orgánov, hlavne gastrointestinálneho traktu a Waldeyrovho lymfatického okruhu. Postihnutie kože je veľmi vzácné. V dvoch veľkých klinických štúdiách s pacientmi s MCL (prvá n=121, druhá n=59 prípadov MCL) bolo identifikovaných len päť pacientov, u ktorých bola dokázaná infiltrácia kože [3, 5]. Podľa dostupných literárnych zdrojov je popísaných celkovo

len 18 prípadov MCL infiltrujúceho kožu [6, 7]. Najčastejším miestom postihnutia je trup (60%), tvár (30%) a rameno (20%) [6, 7]. Kožné lézie majú charakter nodulov (34%), makúl alebo makulopapúl (34%) a ložiskových infiltrátov (21%) [6, 7]. Histologicky je najčastejšie popisovaný blastoidný variant MCL, čo sa potvrdilo aj u nášho pacienta [8]. Prognóza MCL je všeobecne veľmi nepriaznivá. Napriek vysokému počtu liečebných odpovedí po indukčnej liečbe, ochorenie pravidelne recidivuje s postupným rozvojom chemorezistencie, s mediánom prežívania 4 – 5 rokov [3,4].

**Tabuľka č. 2 •** Prehľad pacientov s MCL infiltrujúceho kožu (upravené podľa Singh a spol.) [5]

Číslo	Vek	Pohlavie	Lokalizácia	Prezentácia	Štádium	Prognóza
1.	66	muž	tvár	makula	IV	úmrtie po 55 dňoch od prvej hospitalizácie
2.	65	žena	čelo	nodulus	IV.A	úmrtie po 1,5 roku od diagnózy
3.	77	žena	chrbát, hrud', rameno	tumorózny plak	IV.A	
4.	51	muž	hrud'	subkutánný nodulus	IV.A	žije, 17 rokov od diagnózy
5.	78	žena	hrud', chrbát	nodulus	I.E	úmrtie po 3 rokoch od diagnózy
6.	43	muž	chrbát, tvár, rameno	infiltrujúci plak	IV.A	žije
7.	22	muž	hrud'	nodulus	I.E	žije
8.	61	žena	brucho	tumorózny plak	IV.A	úmrtie po 15 mesiacoch od diagnózy
9.	47	muž	uši	nodulus	IV.A	žije, 3 roky od diagnózy
10.	56	muž	hrud', chrbát	papula	IV.A	úmrtie po 1 roku od zahájenia liečby
11.	89	muž	hrud', chrbát, brucho	papula	IV.A	smrť po 5 dňoch od diagnózy
12.	72	muž	tvár, hrud', rameno, axilla	subkutánný nodulus	IV.A	žije
13.	85	muž	noha	makula	IV.B	úmrtie po 20 mesiacoch od diagnózy
14.	76	muž	stehná	nodulus	I.E	žije
15.	56	muž	hrudník	nodulus	IV.A	žije
16.	57	muž	nohy	makulopapula	IV.B	úmrtie po 9 mesiacoch od diagnózy
17.	61	muž	chrbát, stehná	ložisko	IV.B	úmrtie po 15 mesiacoch od diagnózy
18.	62	muž	chrbát, horné končatiny	nodulus	IV.A	žije

Pacienti s non-Hodgkinovým lymfómom (NHL) a chronickou lymfocytárnou leukémiou (CLL) majú zvýšené riziko vzniku sekundárnej malignity, vrátane rakoviny prsníka, pľúc, malígneho melanómu, nemelanómového nádoru kože a Hodgkinovho lymfómu [9]. Asociácia kožných nádorov s lymfómami je známa. Kožné nádory sú najčastejšou sekundárnou malignitou vznikajúcou v prostredí lymfómu, a naopak, po objavení sa nádorov kože býva lymfóm najčastejšou sekundárnou malignitou [10]. Riziko vzniku NHL/CLL je u pacientov s existujúcim tumorom kože 1,1 – 2,6 krát vyššie než u pacientov bez kožnej malignity [11].

U pacienta so spinocelulárnym karcinómom by mal byť akýkoľvek stav spojený s imunosupresiou považovaný za rizikový. Spinocelulárny karcinóm ako druhý najčastejší kožný nádor je asociovaný so známymi rizikovými faktormi ako chronická solárna expozícia, imunosupresia, predisponujúce kožné lézie a HPV infekcia [12]. Je tiež známy signifikantne vyšší výskyt spinocelulárneho karcinómu u pacientov po

transplantácií obličiek [13]. Narušená hostiteľská imunita spolu s onkogénnymi mutáciami na podklade UV žiarenia s  $\beta$ -HPV dependentnou stromálno-epiteliálnou signalizáciou vedú k predpokladu, že imunosupresíva ako kalcineurínové inhibítory zintenzívňujú mitotickú signalizáciu v TP53-mu-tantných keratinocytoch, ako aj súčasne rušia imunitne-dependentnú Notch – mediovánu represiu tumorov [14].

Všeobecne platí, že každý imunosuprimovaný pacient by mal byť považovaný za rizikového, dokonca každá lézia suponujúca keratoakantóm by mala byť v prostredí imunosupresie považovaná za potenciálny spinocelulárny karcinóm [15] a mala by byť histologizovaná, podľa potreby aj opakovane. Dôležitá je tiež medziodborová spolupráca dermatológa, hematoolológa a patológa.

V prípade prezentovaného pacienta, aj keď bez imunosupresie, je potrebné pravidelné dlhodobé sledovanie klinického obrazu vývoja lézií opakovane histologizovaných. Pri verifikácii nádorového zvratu lézii je potrebné okamžite zahájiť adekvátnu liečbu.

## Literatúra

1. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: s. 2067 – 2078.
2. Zucca, E., Roggero, E., Pinotti, G. et al.: Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1995; 6 (3): s. 257 – 262.
3. Samaha, H., Dumontet, C., Ketterer, N. et al.: Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* 1998; 12 (8): s. 1281 – 1287.
4. Rätty, R., Franssila, K., Joensuu, H. et al.: Ki-67 expression level, histological subtype, and the International Prognostic Index as outcome predictors in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2002; 69 (1): s. 11 – 20.
5. Singh, A.K., Dixit, G., Sharma, S. et al.: Skin Manifestations Associated With Mantle Cell Lymphoma: a Case Report. *Mediterr J Hemtol Infect Dis* 2013; 5: s. 1 – 4.
6. Swerdlow, S.H., Nathwani, B.N., Berger, F. et al.: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue: WHO Classification of tumors. Lyon: IARC; 2001. s. 168 – 170.
7. Motegi, S., Okada, E., Nagai, Y. et al.: Skin manifestation of mantle cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2006; 16 (4): s. 435 – 438.
8. Canpolat, F., Taş, E., Albayrak Sönmez, A. et al.: Cutaneous Presentation of Mantle Cell Lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: s. 548 – 550.
9. Senff, N.J., Noordijk, E.M., Kim, Y.H. et al.: European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: s. 1600 – 1609.
10. Manusow, D., Weirnerman, B.H.: Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA* 1975; 232: s. 267 – 269.
11. Brewer, J.D., Habermann, T.M., Shanafelt, T.D.: Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management. *Int J Dermatol* 2014, 53: s. 267 – 274.
12. Levi, F., Randimbison, L., Te, V.C., et al.: Non-Hodgkins lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer* 1996; 74: s. 1847 – 1850.
13. Kiviat, N.B.: Papillomaviruses in non-melanoma skin cancer: epidemiological aspects. *Semin Cancer Biol* 1999; 9 (6): s. 397 – 403. [PubMed: 10712886]
14. Witmanowski, H., Lewandowska, M., Szycha, P., Sporny, S., Rykala, J.: The development of squamous cell carcinoma in a patient after kidney transplantation: a case report. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30 (1): s. 65 – 71.
15. Connolly, K., Manders, P., Earls, P., Epstein, R.J.: Papillomavirus-associated squamous skin cancers following transplant immunosuppression: one Notch closer to control. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (2): s. 205 – 214.