

TUMORI MALIGNNE MULTIPLE LA PACIENȚII CU LIMFOMUL HODGKIN

Elena Oleinicova

(șef – prof. univ. Ion Corcimaru)

Catedra Hematologie și Oncologie USMF “N. Testemițanu”

Summary

Polygamy malignant tumours in Hodgkin's Disease patients

The second malignant tumours were revealed in 65 (4,2%) cases of 1549 Hodgkin's disease patients. In 5 cases the concomitant development of them was present. In another 10 cases Hodgkin's disease was a metachronous neoplasm as to seven primary solid tumours and three chronic lymphoproliferative disease. The second malignant tumours developed in 50 cases of Hodgkin's disease in patients 3-30 years after being treated. Only one patient of these had acute myeloblastic leukemia 3,5 years after Hodgkin's disease treatment with chemoradiotherapy. The second solid malignancies were present in the remaining 49 patients. Their localization was various.

Rezumat

Din 1549 de cazuri de limfom Hodgkin, la 65 (4,2%) de bolnavi au fost depistate tumori secundare maligne. La 5 pacienți dezvoltarea lor a fost sincronă. În 10 cazuri limfomul Hodgkin s-a dezvoltat metacron față de alte 7 tumori primare solide și trei maladii limfoproliferative cronice. În 50 de cazuri tumorile secundare maligne s-au dezvoltat după 3-30 ani de la tratamentul limfomului Hodgkin. Numai la un pacient după 3,5 ani de la tratamentul combinat chimioradioterapeutic s-a diagnosticat leucemie acută mieloblastică. La ceilalți 49 de bolnavi s-au dezvoltat tumori secundare solide. Localizarea lor a fost variată. La 5 bolnavi s-au înregistrat câte 2-3 tumori secundare maligne.

Actualitatea

În prezent în literatură este înregistrat un număr mare de lucrări dedicate temei apariției tumorilor secundare maligne la bolnavii oncologici (3, 4, 11, 12, 14). Este demonstrat că la bolnavii oncologici riscul de a face a două tumori este mai mare decât la persoane sănătoase. La bolnavii de limfom Hodgkin tumoare spontană apare de 2,4 ori mai des. Concomitent cu intensificarea tratamentului în limfomul Hodgkin, la care semnificativ s-au îmbunătățit indicii supraviețuirii, au apărut comunicări despre dezvoltarea tumorilor maligne secundare după tratament. Cu cât este mai lungă durata de viață a bolnavilor și mai eficientă terapia antitumorală cu atât mai mult crește posibilitatea de apariție a tumorii maligne secundare (5). După datele lui Brady și coaut (2) după 6-10 ani de terapie antitumorală specifică riscul de apariție a tumorii secundare crește de 18 ori. Datele statistice arată că pe parcursul a 5 ani de la începutul tratamentului limfomului Hodgkin tumorile secundare se dezvoltă în 4,05% cazuri, iar pe parcursul a 10 ani în 7,7%.

Scopul

Studierea variantelor de limfomului Hodgkin și a tumorilor secundare asociate lui și frecvenței acestora.

Material și metode

A fost studiată dezvoltarea tumorilor secundare la 1540 de pacienți cu limfomul Hodgkin, care s-au tratat în Institutul Oncologic în anii 1960-2010 la 65 (4,2%) pacienți, dintre care 23 de bărbați și 42 de femei au fost depistate tumori maligne secundare.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor de limfom Hodgkin în dependență de gen

<i>Genul</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	
	<i>investigați</i>	<i>%</i>
Bărbați	23	35,4
Femei	42	64,6
Total	65	100

Bolnavii de tumori secundare au fost împărțiți în 3 grupe: I grupă - tumori metacrone (50 cazuri) cu dezvoltarea lor după tratamentul limfomului Hodgkin, a doua grupă – (10 bolnavi) la care limfomul Hodgkin s-a dezvoltat după alte tumori maligne, grupa a III - bolnavii de limfomul Hodgkin și alte tumori maligne care s-au dezvoltat sincron (5 bolnavi).

Vârsta bolnavilor este reflectată în tabelul 2, din care se vede că tumorile secundare mai frecvent s-au dezvoltat la bolnavii care în momentul stabilirii diagnosticului de limfomul Hodgkin aveau vârsta de 20-29 ani, 30-39 ani, 40-49 ani, vârsta medie fiind de 34,7 ani.

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor de limfom Hodgkin după vârstă

<i>Vârsta la care s-a stabilit diagnosticul de limfom Hodgkin</i>	<i>Tumori metacrone</i>			<i>Tumori sincrone</i>
	<i>I gr.</i>	<i>II gr.</i>	<i>III gr.</i>	
Până la 14 ani	4	-	-	4
15 – 19	9	1	-	10
20 – 29	15	1	-	16
30 – 39	10	1	1	12
40 – 49	8	1	2	11
50 – 59	2	2	-	4
60 – 69	1	3	1	5
> 70	1	1	1	3
În total	50	10	5	65
Vârsta medie	29,4	51,3	54,6	34,7

Atrage atenția că dacă în prima grupă de tumori metacrone, când diagnosticarea limfomului Hodgkin a fost înainte de tumorile secundare, vârsta medie în momentul diagnosticării limfomului Hodgkin a fost 29,4 de ani, apoi în grupa a doua a tumorilor metacrone când inițial s-a diagnosticat cancer apoi limfomul Hodgkin vârsta medie a fost de 51,3 de ani. În grupa a treia de tumori sincrone vârsta medie a fost de 54,6 ani.

La toți bolnavii diagnosticul de limfomul Hodgkin a fost confirmat morfologic cu identificarea variantei histologice în corespundere cu criteriile Lukes (7). Varianta limfohistiocitară a fost confirmată la 4 bolnavi, scleroză nodulară - la 17, mixtcelulară – la 29, depleție limfoidă – la 4 bolnavi, varianta reticulară – la 2, fibroză difuză – la un bolnav. Varianta histologică nu a fost stabilită la 11 bolnavi (tabelul 3).

În grupa de tumori metacrone tumorile secundare s-au dezvoltat preponderent (46,7%) la bolnavii cu varianta mixtcelulară a limfomului Hodgkin. Aceste date sunt în concordanță cu cele ale lui Neufeld (8), la care tumorile secundare au fost la pacienții cu varianta mixtcelulară a limfomului Hodgkin, iar în grupa de tumori sincrone au prevalat pacienții cu scleroză nodulară (60%).

Stadializarea clinică a fost efectuată conform Clasificării Clinice Internaționale: stadiul IA a fost diagnosticat la 8 bolnavi, IIA la 28 bolnavi, IIB - la 9, IIIA la 3, IIIB la 12, IVA – la un bolnav, IVB în 4 cazuri.

Repartizarea bolnavilor după varianta histologică

Varianta histologică	Numărul de bolnavi			
	Tumori metacrone		Tumori sincrone III gr.	Total
	I gr.	II gr.		
Limfohistiocitară	3	-	1	4
Scleroză nodulară	11	3	3	17
Mixtcelulară	23	5	1	29
Depleție limfoidă	3	1	-	4
Varianta reticulară	2	1	-	3
Fibroză difuză	1	-	-	1
Nediferențiat	10	1	-	11
Total	50	10	5	65

În așa mod tumorile secundare la 69,2% au apărut în stadiile inițiale ale limfomului Hodgkin, dar apariția lor este posibilă și în stadiul III și IV.

Radioterapia după program radical au primit 18 bolnavi, iar la alți 11 bolnavi a fost efectuat radioterapia la focarul afectat și/sau asociată cu monochimioterapie. Metoda combinată cu chimio- și radioterapia s-a administrat la 34 bolnavi, iar la alți 2 bolnavi au fost depistate tumori secundare după rentgeno-terapia la focarele afectate (1960-1966).

Rezultate și discuții

Dezvoltarea sincronă a limfomului Hodgkin și altor tumori maligne în termen de la o lună până la 1 an a fost constatată la 5 bolnavi. Într-un caz a fost stabilit limfomul Hodgkin cu limfomul non-Hodgkin, varianta prolimfocitară cu afectarea ganglionilor limfatici periferici și leucemizare. La 4 bolnavi s-au depistat tumori solide: la 1 – cancer al glandei tiroide, la 1 – cancer al treimeii inferioare a esofagului, la 1 – cancer al buzei inferioare. La o pacientă după un an de la confirmarea limfomului Hodgkin, varianta reticulară, a fost diagnosticat microcarcinom al colului uterin, iar încă peste 1 an – cancer glandular al glandei mamare. În acest caz, din momentul diagnosticării următorii tumori, semne de progresare a primelor două tumori n-au fost depistate. Din această grupă numai o pacientă cu cancer al glandei tiroide trăiește până în prezent, ceilalți bolnavi au decedat în urma progresării ambelor tumori.

Dezvoltarea metacronă a limfomului Hodgkin și a tumorilor secundare a fost constatată la 60 de bolnavi. La 10 din ei diagnosticul altei tumori în 3-14 ani (în mediu 8 ani) a fost stabilit până la limfomul Hodgkin, varianta mixtcelulară (5 bolnavi), și scleroză nodulară (3 bolnavi) și varianta reticulară (1 bolnav). La 3 dintre acești pacienți, metacron s-a dezvoltat limfomul Hodgkin și maladii limfoproliferative cronice: la un pacient inițial cu leucemie limfocitară cronică peste 4 ani s-a dezvoltat limfomul Hodgkin varianta scleroză nodulară, la 2 dintre bolnavii cu limfom non-Hodgkin, varianta prolimfocitară cu afectarea splinei, ganglionilor limfatici periferici cu leucemizare peste 7 ani a fost diagnosticat limfomul Hodgkin varianta mixtcelulară. După dezvoltarea limfomului Hodgkin la ei analiza sângelui s-a normalizat. În 3 cazuri din această grupă inițial a fost diagnosticat cancerul, iar peste 3-14 ani (în medie peste 10 ani) după tratamentul eficace, a fost depistat limfomul Hodgkin. Dintre tumorile solide cancerul glandei tiroide a fost stabilit într-un caz, cancerul glandei mamare – într-un caz și cancerul rectului – într-un caz. Toți acești pacienți au decedat în decursul a 3 ani drept rezultat al progresării limfomului Hodgkin.

La 50 pacienți tumorile secundare metacrone s-au dezvoltat în perioada de remisiune a limfomului Hodgkin. La 3 pacienți în perioada de remisiune incompletă, în afară de semnele de activitate a maladiei de bază, se manifestau și simptomele tumorii secundare: adenocarcinom al

rectului, cancer pulmonar și sarcom polimorfcelular al țesuturilor moi, care s-au dezvoltat peste 2,3 și 7 ani. La 47 pacienți durata medie a remisiunii complete până la diagnosticarea tumorii secundare a fost în mediu de 18,7 ani. Mai frecvent a doua tumoare s-a dezvoltat în intervalul de 10-30 de ani.

Numai la 1 bolnav (0,1%) peste 3,5 ani după diagnosticarea limfomului Hodgkin, varianta scleroză nodulară, și după tratamentul combinat chimioradioterapeutic s-a dezvoltat leucemie acută, varianta mieloblastică, rezistentă la tratamentul aplicat. La ceilalți pacienți au fost depistate tumori secundare solide.

Tumorile secundare maligne au evoluat agresiv, cu metastazare rapidă și rezistență la tratament: 57 bolnavi au decedat și numai 3 (cu cancer al glandei tiroide, melanom al pielii și cancer al pielii regiunii temporale) trăiesc.

Concluzii

Concomitent cu limfomul Hodgkin pot apărea tumori maligne secundare, care se întâlnesc mai frecvent la femei și în cazul variantei mixtcelulare a limfomului Hodgkin.

Tumorile secundare se pot dezvolta atât sincron, cât și metacron. Localizarea tumorii secundare este variată și nu depinde de metode de tratament.

Luând în considerație timpul apariției tumorii metacrone (mai mult de 10 ani), tabloul clinic și rezistența la tratamentul administrat, se poate afirma că în apariția lor un rol aparte îl are radio- și polichimioterapia, folosite în tratamentul limfomului Hodgkin.

Având în vedere apariția tumorilor sincrone cu limfomul Hodgkin precum și apariția limfomului Hodgkin peste 3-14 ani după diagnosticarea altei tumori maligne nu exclude dereglarea mecanismelor imune cu apariția altor tumori secundare.

Bibliografie

1. Arseneau I.C., Canelos G.P., Johnson R., De Vita V.T. Risk of new cancers in patients with Hodgkin's disease. //Cancer (Philad), 1977, 40: 1012-1911.
2. Brody R.S., Schottenfeld D., Reid A. Multipli primary cancers risk after therapy for Hodgkin's disease. Report of tree cases. //Cancer (Philad), 1977, 40: 1912-1916.
3. Glicksman A.S., Pajak T.F., Gottlieb A. et al. Second malignant neoplasms in patients succesfully treated for Hodgkin's disease: a cancer and leukemia group. //Cancer Treat. Repts., 1982, 66: 1035-1044.
4. Henry-Amar M. Second cancer after radiotherapy and chemotherapy for early stages of Hodgkin's disease. // Journal Nat. Cancer Inst., 1983, 71: 911-916.
5. Jacquillat C., Auclerc G., Auclerc M.F. et al. Tumeurs solides apres maladie de Hodgkin.// Bull. Cancer., 1982, 69: 353-354.
6. Jacquillat C., Khayat D., Despres-Curely J.P. et al. Non-Hodgkin's lymphoma occurring after Hodgkin's disease. Four new cases and a review of the literature. //Cancer (Philad), 1984, 53: 459-462.
7. Lukes R.J. Criferia for involvement of lyph node, bone marrow, splin and liver in Hodgkin's disease. //Cancer Res., 1971, 31: 1755-1765.
8. Neufeld H., Weinerman B.H., Kemel S. Secondary malignant neoplasms in patients with Hodgkin's disease. // J.A.M.A., 1978, 239: 2470-2471.
9. Rozenberg C.A. Report of Committe of staging Hodgkin's disease. //Cancer Res., 1966, 26: 1310-1314.
10. Weil M., Jacquillat C., et al. Long-term cost of combined radiotherapy and chemotherapy. // In: Adjuvant Therapy of Cancer (ed. By Mathe G., Bonadonna G., Salmons S. 1980, New York, 1980: 312-316.
11. Васыгова Н.Ф., Покровская Н.Н., Захарченко Ю.Я. Вторые опухоли у больного лимфогранулематозом после лучевой терапии по радикальной программе. // Вопр. онкол., 1987, 33 (5): 91-94.

12. Гарин А.М., Трапезников Н.Н. Новые предложения по организации здравоохранения (ВОЗ) по стандартизации оценки результатов онкологических больных. // Вопр. онкол., 1978, 5: 44-47.
13. Демина Е.А., Волкова М.А., Сусулева Н.А., Каверзнева М.М., Ильяшенко В.В., Червонобаб Ю.В., Флейшман Е.В. Качество жизни больных лимфогранулематозом: проблемы и их решение. // European School of Oncology, Москва, 2000: 2-13.
14. Канаев С.В., Холин М.В., Гершанович М.Л., Малинин А.П. Развитие вторых опухолей у больных лимфогранулематозом. // Вопр. онкол., 1987, 33(5): 11-17.
15. Коваленко Н.С., Франк Г.А. Вторичные злокачественные опухоли у больного лимфогранулематозом.// Онкология – 2000. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ.