

7. Sanz MA., Lo Coco F., Martin G., et al. Difinision of relapse risk and role of non-anthracine drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. // Blood, 2009.-v.96, p.1247-1253.

8. Sanz MA., Lo Coco F., et al. Modern approaches to therapy acute promyelocytic leukemia. // Jour. Clin. Oncology, 2011. v.29. №5. p-495-503.

9. Tallman MS., Andersen JW., Schiffer CA. et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome // Blood, 200.-v.95, p.90-95.

TUMORI MALIGNNE SECUNDARE METACRONE ȘI SINCRONE LA PACIENȚII CU LIMFOMUL HODGKIN

**Elena Oleinicova, Ion Corcimaru, Iraida Iacovleva, Larisa Musteață, Maria Robu,
Aliona Danilă, Valentina Gladăș, Maria Popescu, Viorica Mihailuța**
Catedra Hematologie, oncologie și terapie de companie USMF Nicolae Testemițanu”
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Summary

Secondary metachronous and synchronous malignancies in patients with Hodgkin's lymphoma

In patients with Hodgkin's lymphoma can occur synchronous tumors, in the first year of the disease, and metachronous tumors, that develop in more than a year after the treatment. The secondary synchronous tumors are more common in adult and old age males, diagnosed with Hodgkin's lymphoma, while the metachronous tumors have a higher rate of occurrence in more young females. The mixtcellular forms of tumors can be observed on all patients. The metachronous tumors are mostly revealed in the stage IIA, and secondary synchronous tumors are discovered in the stage IIB. The majority of the patients with secondary tumors were given combined chemo- and radiotherapy, in order to induce the remission of the Hodgkin's lymphoma. After the Hodgkin's lymphoma was treated in the background of complete remission of the disease, in about 11 to 20 years period the secondary metachronous tumors often diagnosed. All the secondary tumors were aggressive and manifested high resistance to therapies.

Rezumat

La pacienții cu limfomul Hodgkin pot apărea atât tumori sincrone în primul an de boală, cât și tumori metacrone, care se dezvoltă în timp mai mult de un an, după tratament. Tumorile secundare sincrone mai mult se observă la bărbați de vârstă adultă și înaintată, diagnosticați cu limfomul Hodgkin, iar cele metacrone se întâlnesc mai des la femei de vârstă mai tânără. La toți bolnavii se observă varianta mixtcelulară. Bolnavii cu tumori secundare metacrone mai des se depistează în stadiul IIA a bolii, iar cei cu tumori secundare sincrone se depistează în stadiul IIB. Majoritatea bolnavilor cu tumori secundare a primit tratament combinat chimio-radioterapic, cu scop de inducere al remisiunii limfomului Hodgkin. Cel mai des tumorile secundare metacrone s-au depistat în timp de la 11 până la 20 și mai mulți ani, după diagnosticarea cu limfomul Hodgkin și s-au dezvoltat, de obicei, pe fondul remisiunii complete a bolii. Toate tumorile secundare au decurs agresiv și au manifestat rezistență sporită la terapie.

Actualitatea

Problema dezvoltării tumorilor maligne secundare la pacienții cu limfomul Hodgkin în ultimul timp atrage tot mai mult atenția cercetătorilor [1, 2, 9]. Este demonstrat, că la bolnavii cu limfomul Hodgkin o tumoare spontană apare de 2,4 ori mai frecvent, decât la persoanele sănătoase [4]. Concomitent cu intensificarea tratamentului, care semnificativ a îmbunătățit

indicii supraviețuirii în decurs de 5 și 10 ani au apărut publicații despre dezvoltarea tumorilor maligne secundare metacrone după tratamentul limfomului Hodgkin [5, 6, 7]. Datele statisticii 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% [4, 10]. În aceste lucrări de regulă sunt descrise cazuri unice de apariție a tumorilor maligne secundare metacrone. În privința tumorilor maligne secundare sincrone la pacienții cu limfomul Hodgkin noi nu am găsit date în literatură. Prin urmare a apărut interesul studierii apariției tumorilor maligne secundare metacrone și sincrone la bolnavii cu limfom Hodgkin în instituția noastră.

Scopul lucrării constă în studierea tumorilor maligne secundare metacrone și sincrone la bolnavii cu limfomul Hodgkin și aprecierea frecvenței apariției lor.

În acest scop vor fi evidențiate următoarele obiective:

1. Studierea apariției tumorilor maligne secundare metacrone și sincrone la bolnavii cu limfomul Hodgkin în dependență de vârstă și sex.
2. Aprecierea dezvoltării tumorilor secundare metacrone și sincrone la bolnavii cu limfomul Hodgkin în dependență de stadiul clinic și varianta histologică.
3. Studierea tumorilor secundare la bolnavii cu limfomul Hodgkin în dependență de tratamentul primit pentru inducerea remisiunii complete.
4. Identificarea perioadei de timp, în care are loc dezvoltarea tumorilor metacrone la pacienții cu limfom Hodgkin.
5. Depistarea tumorilor maligne secundare metacrone și sincrone la bolnavii cu limfom Hodgkin.

Material și metode

A fost studiată dezvoltarea tumorilor secundare la 1720 pacienți cu limfomul Hodgkin care au urmat tratament în Institutul Oncologic pe parcursul anilor 1960-2013. S-a depistat, că la 59 (3,4%) au fost asociate tumori maligne de altă origine, ceea ce corespunde datelor literaturii [3, 6]. În lot au fost 26 (44%) barbati și 33 (56%) femei cu vârstă între 4 și 81 ani (tabelul 1).

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor cu limfomul Hodgkin și tumorile secundare metacrone și sincrone în dependență de vârstă și sex

Vârsta (ani)	Total		Tumori metacrone						Tumori sincrone					
	abs.	%	Total		barbati		femei		Total		barbati		femei	
			abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
< 10	3	5,08	3	5,6	1	4,35	2	6,46						
11-20	13	22,04	13	24,0	4	17,4	9	29,03						
21-30	13	22,04	13	24,0	5	21,73	8	25,8						
31-40	14	23,73	13	24,0	7	30,42	6	19,35	1	20	1	33,3		
41-50	10	16,94	8	14,8	4	17,4	4	12,9	2	40	1	33,3	1	50
51-60	2	3,39	2	3,8	1	4,35	1	3,23						
> 60	4	6,78	2	3,8	1	4,35	1	3,23	2	40	1	33,3	1	50
Total	59	100	54	100	23	100	31	100	5	100	3	100	2	100

Raportul barbati - femei constituie 1,27. Evoluția sincronă a limfomului Hodgkin și tumorii asociate pe parcursul primului an a fost înregistrată la 5 (8,4%) bolnavi. Tumori metacrone au apărut la 54 (91,6%) pacienți la un interval mai mare de un an de la diagnosticare a limfomului Hodgkin. Majoritatea pacienților cu tumori concomitente au fost diagnosticați cu limfomul Hodgkin la vârsta de 11-20, 21-30 și 31-40 ani, vârsta medie constituind 32,4.

La toți bolnavii, diagnosticul atât al limfomului Hodgkin cât și a tumorii secundare a fost confirmat morfologic. Varianta histologică a limfomului Hodgkin s-a identificat conform criteriilor clasificării Lukes [8] (tabelul 2).

Astfel varianta limfohistiocitară a fost apreciată la 5 (8,47%) bolnavi, scleroză nodulară – 18 (30,5%), varianta mixtcelulară – 24 (40,68%), cu depleție limfoidă – 3, fibroză difuză 2 (3,39%), iar reticular 1 (1,69%). Varianta histologică nu a fost precizată în 19 (15,26%) cazuri.

Tabelul 2

**Repartizarea bolnavilor cu limfomul Hodgkin
și tumorile secundare în dependență de varianta histologică**

<i>Varianta histologică</i>	<i>Total</i>		<i>Tumori metacrone</i>		<i>Tumori sincrone</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>
Limfohistiocitară	5	8,48	4	7,41	1	20
Scleroză nodulară	18	30,50	15	27,78	3	60
Mixtcelulară	24	40,68	23	42,59	1	20
Fibroză difuză	2	3,39	2	3,70		
Reticulară	1	1,69	1	1,85		
Nediferențiată	9	15,26	9	16,67		
Total	59	100	54	100	5	100

La stadializarea procesului s-a utilizat Clasificarea Clinică Internațională [9], deoarece laparotomia și splenectomia a fost efectuată doar la 6 pacienți (tabelul 3).

Tabelul 3

**Distribuirea bolnavilor cu limfomul Hodgkin
și tumorile maligne secundare în dependență de stadiile clinice**

<i>Stadiile clinice</i>	<i>Total</i>		<i>Tumori metacrone</i>		<i>Tumori sincrone</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>
IA	9	15,25	8	14,82	1	20
IB			-			
IIA	22	37,29	21	38,89	1	20
IIB	11	18,64	9	16,67	2	40
IIIA	3	5,09	3	5,55		
IIIB	10	16,95	9	16,67	1	20
IVA	1	1,69	1	1,85		
IVB	3	5,09	3	5,55		
Total	59	100	54	100	5	100

Repartiția pacienților a fost următoarea: stadiul IA – 9 (15,25%); IIA – 22 (37,29%), IIB – 11 (18,64%); IIIA – 3 (5,09%), IIIB – 10 (16,95%); st. IVA – 1 (1,69%), st. IVB – 3 (5,09%) pacienți.

Majoritatea pacienților au fost în stadiul II – 33 (55,9%). Simptomele de intoxicație la debutul îmbolnăvirii cu limfomul Hodgkin au fost la 24 (40,67%) de bolnavi.

Radioterapie după program radical s-a efectuat 18 (30,5%) bolnavi (tabelul 4).

În 8 cazuri a fost efectuată doar radioterapia la focare și/sau monochimioterapie. Restul pacienților 33 (55,93%) au urmat tratament combinat chimio-radioterapeutic.

**Repartizarea bolnavilor cu tumorile maligne secundare
în funcție de tratamentul administrat pentru limfomul Hodgkin**

<i>Metoda de tratament</i>	<i>Total</i>		<i>Tumori metacrone</i>		<i>Tumori sincrone</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>
Program radical	18	30,51	18	33,33	-	-
Radioterapia focarelor afectate în asociere cu monochimioterapie	8	13,56	7	12,96	1	20
Tratament chimioradioterapeutic	33	55,93	29	53,71	4	80
Total	59	100	54	100	5	100

Aprecierea eficacității tratamentului a fost efectuată conform recomandărilor OMS [12].

Analizând rezultatele tratamentului menționăm că remisiune completă a fost obținută la 52 (88%) pacienți, iar remisiune parțială la 7 (11,9) (tabelul 5).

Tabelul 5

Eficacitatea tratamentului bolnavilor cu limfom Hodgkin

Remisiune	<i>Total</i>		<i>Tumori metacrone</i>		<i>Tumori sincrone</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>
Completă	52	88,1	52	96,3	-	-
Incompletă	7	11,9	2	3,7	5	100
Total	59	100	54	100	5	100

Deci în majoritatea cazurilor, tumorile metacrone au evaluat pe fon de remisiune completă, dar toate tumorile secundare sincrone s-au dezvoltat pe fonul remisiunii incomplete.

Rezultate și discuții

Dezvoltarea tumorilor metacrone mai frecvent s-a înregistrat la vârsta 11-30 de ani. La momentul diagnosticului limfomului Hodgkin mai frecvent au fost implicate în proces femeile decât bărbații. Tumorile sincrone au evaluat în vârsta mai înaintată 31-81 de ani și din contra au dominat bărbații 60% (tabelul 1). Atât în cazul tumorilor metacrone cât și cele sincrone mai frecvent s-a înregistrat varianta mixtcelulară (40,68% și 42,59%) (tabelul 2). În ambele grupe cel mai rar s-a observat varianta cu depleție limfoidă. Tumorile metacrone mai frecvent (38,89%) au apărut la bolnavi cu stadiul IIA a limfomului Hodgkin, iar cele sincrone în stadiul IIB (40%). În lotul pacienților cu tumori sincrone semnificativ mai frecvent au fost prezente simptome de intoxicație decât la pacienții cu tumori metacrone (60%, versus 38,89%). Ambele grupe au dominat în stadiile locale ale maladii. În ambele grupe preponderent a urmat chimio-radioterapie. A fost stabilit că tumorile metacrone se dezvoltau mai frecvent în termen mai mare de 20 ani de la stabilirea limfomului Hodgkin – 25,93%, 16-20 ani – 22,22%, termen 11-15 ani – 20,30%, esențial mai rar în termen 1-5 ani – 16,67% și în termen 6-10 ani – 14,81% (tabelul 6).

Tabelul 6

**Repartizarea pacienților cu limfomul Hodgkin
în dependență de perioada de dezvoltare a tumorii secundare**

<i>Perioada de dezvoltare a tumorii secundare (ani)</i>	<i>Numărul bolnavilor</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>
1 – 5	9	16,67
6 – 10	8	14,81
11 – 15	11	20,37
16 – 20	12	22,22
> 20	14	25,93
Total	54	100

Tumorile sincrone au fost identificate mai des în termen de 1-3 luni (60%), mai rar în termenele 4-6 luni și 7-12 luni respectiv câte 20% (tabelul 7).

Tabelul 7

**Distribuirea bolnavilor
cu limfom Hodgkin în funcție de dezvoltare a tumorilor sincrone**

<i>Perioada de dezvoltare a tumorii secundare (ani)</i>	<i>Numărul bolnavilor</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>
1 – 3	3	60
4 – 6	1	20
7 – 12	1	20
Total	5	100

Din tumorile sincrone (tabelul 8) într-un caz la depistarea primară s-a diagnosticat limfomul Hodgkin scleroză nodulară și limfom non-Hodgkin varianta prolimfocitară cu afectarea tuturor grupelor de ganglioni limfatici periferici și măduvei osoase cu leucemizare. În rest s-au înregistrat tumori solide: cancer al glandei tiroide (1), cancer în treimea inferioară a esofagului, cancer al buzei inferioare (1), cancer al colului uterin (1). La cea din urmă pacientă peste un an suplimentar a fost depistat cancer infiltrativ al ductului glandei mamare. La momentul diagnosticului cancerului glandei mamare nu au fost constatate semne pentru progresarea primelor nozologii.

Tabelul 8

Tumorile maligne secundare la pacienții cu limfom Hodgkin

<i>Tumoare malignă secundară</i>	<i>Total</i>		<i>Tumori metacrone</i>		<i>Tumori sincrone</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>
Cancer pulmonar	12	20,4	12	22,22	-	-
Cancer al stomacului	10	16,9	9	16,67	1	20
Cancer al tractului gastrointestinal, esofag, intestinul rectum, ficat.	8	13,5	7	11,11		
Cancer al colului uterin	3	5,1	3	5,55		
Cancerul glandei mamare	8	13,5	7	13,0		
Cancerul glandei tiroide	2	3,4	1	1,85		
Limfom non-Hodgkin	6	10,2	5	9,25	1	20
Neuroblastom	3	5,1	3	5,55		
Sarcom al țesuturilor moi	2	3,4	2	3,7	1	20
Melanom	1	1,7	1	1,85		
Cancer al pielei	1	1,7	1	1,85	1	20
Cancerul testicului	1	1,7	2	3,7	1	20
Hipernefrom	1	1,7	1	1,85		
Leucemie acută	1	1,7	1	1,85		
Total	59	100	54	100	5	100

În rândul tumorilor metacrone mai frecvent a fost constatat cancer pulmonar – 22,22% și cancer gastric – 16,67%, cancerul glandei mamare – 16,67%, colon – 11,11%, cancer uterin – 5,55%, neuroblastomă – 5,55%. Limfom non-Hodgkin a fost tumoarea secundară la 5 bolnavi (9,25%). Doar la un pacient (1,85%) peste 3,5 ani de la diagnosticarea limfomului Hodgkin scleroză nodulară în remisiune completă obținută după programa de tratament s-a dezvoltat leucemie acută mieloblastică. Tratamentul tumorii a fost neefectiv, pacientul a decedat în prima lună de tratament.

Toți bolnavii cu tumori sincrone au decedat din cauza progresării tumorii asociate. În rândurile pacienților cu tumori metacrone au decedat 51 bolnavi. 4 pacienți cu melanom cancerul glandei tiroide și cancerul pielii regiunii temporale sunt în viață. O pacientă cu cancerul glandei mamare se tratează. În rest pacienții cu tumori metacrone au decedat pe fonul progresării tumorii adiționale. Toate aceste tumori aparente pe fonul limfomului Hodgkin se caracterizează prin rezistența la terapia aplicată, evoluție progresivă și metastazare precoce.

Concluzii

1. Concomitent cu limfomul Hodgkin pot exista tumori cu evoluție sincronă sau metacronă. Evoluția metacronă, mai frecvent la femeile la care diagnosticul de limfom Hodgkin a fost stabilit la vârstă tânără. Tumorile sincrone au fost preponderent la bărbații de vârstă înaintată.

2. Tumorile metacrone mai frecvent au fost la bolnavii cu limfomul Hodgkin în stadiul IIA a bolii, iar cele sincrone în stadiul IIB. În ambele cazuri a predominat varianta mixtcelulară.

3. Atât la pacienții cu tumori sincrone cât și metacrone tactica de inducere a remisiunii limfomului Hodgkin a fost preponderent prin chimio-radioterapie.

4. Toate tumorile sincrone au fost diagnosticate pe parcursul primului an al limfomului Hodgkin. Tumorile maligne metacrone au evoluat la un interval de 11-20 ani și mai mult după tratamentul limfomului Hodgkin. Deci fiecare nouă formațiune tumorală la bolnavii cu limfomul Hodgkin trebuie investigată morfologic.

5. Localizarea tumorii secundare maligne a fost diversă și nu a depins de tratamentul administrat.

Bibliografie

1. Abrahamsen J.F., Andersen A., Hannisdal E. at al. Second malignancies after treatment of Hodgkin's disease. The influence of treatment, follow-up time and age // *Oncology*. 1993. 11: 255-261.

2. 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.

3. Biti G., Cellai E. Maqrini S.M. at al. Second solid tumors and leukemia after treatment for Hodgkin's disease. // *Int. T. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994. 29: 25-31.

4. Brody R.S., Schottenfeld D., Reid A. Multipli primary cancers risk after therapy for Hodgkin's disease. Report of three cases // *Cancer (Philad)* 1977, 40: 1912-1916.

5. Donaldson S.S., Hancock S.L. Second cancers after Hodgkin's disease in childhood. *Med.* 1996. 334: 792-794.

6. Henry-Amar M. Second cancers after radiotherapy and chemotherapy for early stages of Hodgkin's disease // *Journal Nat. Cancer Inst.* 1989. 71 : 911-916.

7. Jaequallat C. Khayat D., Despres-Curely J.P. et al. Non-Hodgkin's lymphoma ocurring after Hodgkin's disease. Four new cases an review of the literature. // *Cancer (Philad)* 1984, 53: 459-462.

8. Lukes R.J. Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, splin and liver in Hodgkin's disease. // *Cancer Res.* 1971. 31: 1755-1765.

9. Rosenberg S.A. Raport of Committee on Staging of Hodgkin's disease. // *Cancer Res.* 1966. 26: 1310-1313.

10. Weil M., Jacquillat C., Auclerc G. at al. Long-term cost of combined radiotherapy and chemotherapy. // *In Ajuvant Therapy of Cancer 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 Всемирной организации (ВОЗ) по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных. // *Вопр. онкол.*, 1987, 6: 44-47.