



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Kazuistyka/Case report**

Mnogie nowotwory i transformacja Richtera u pacjenta z rozpoznaniem chłoniaka z małych limfocytów B – dylematy diagnostyczno-terapeutyczne

Multiple malignancies and Richter's transformation in patient with small lymphocytic B-cell lymphoma – diagnostic and therapeutic dilemmas

Agnieszka Piekarska^{1,*}, Alicja Sadowska², Piotr Czapiewski³, Andrzej Hellmann¹

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Hellmann, Poland

²Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Poland

³Katedra i Zakład Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Biernat, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 14.11.2012

Zaakceptowano: 23.01.2013

Dostępne online: 22.02.2013

Słowa kluczowe:

- chłoniak
- nowotwór
- rak nerki
- rak płuca
- zespół Richtera
- analogi puryn

Keywords:

- Lymphoma
- Malignancy
- Renal carcinoma
- Lung cancer
- Richter transformation
- Purin analogs

A B S T R A C T

A clonal lymphocyte proliferation in patients with NHL interferes with the immune system, disturbing both humoral and cellular immunity. An antileukemic therapy additionally affects the immune system functioning. A higher than expected in general population incidence of infections and other malignancies is the consequence of impaired immunological surveillance. The fate of patients is also influenced by the possibility of low grade NHL transformation in more aggressive large B cell lymphoma, called the Richter's transformation.

We present the case of patient with multiple malignancies small lymphocytic B-cell lymphoma (SLL), renal cell carcinoma (RCC), pulmonary adeno-carcinoma and recurrent laryngeal papillomas, that occurred in different stages of lymphoma diagnosis and treatment. He also developed SLL transformation in large B-cell lymphoma 7 years after the initial diagnosis.

A clinical course, together with diagnostic and therapeutic difficulties we faced, are discussed in relation to the literature data.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, ul. Dębinki 7, Gdańsk. Tel.: +48693701376/48583492230 (work); fax: +48583492233.

Adres email: babajaga@gumed.edu.pl (A. Piekarska).

Wstęp

Przewlekłe choroby limfoproliferacyjne, do których należy chłoniak nieziarniczny (*non-Hodgkin lymphoma*; NHL), charakteryzują się nieprawidłowym rozrostem klonalnym zmienionych nowotworowo komórek limfoidalnych. Jest to niejednorodna grupa chorób o różnym stopniu złośliwości klinicznej. NHL o mniejszym stopniu złośliwości mają zazwyczaj indolentny przebieg kliniczny, z okresami progresji wymagającymi terapii i okresami remisji po leczeniu, utrzymującymi się niekiedy przez wiele lat. Nieprawidłowy rozrost klonalny limfocytów wpływa znacząco na funkcjonowanie układu odpornościowego, zaburzając zarówno odpowiedź humoralną, jak i komórkową. Zastosowanie terapii przeciwnowotworowej dodatkowo upośledza działanie układu odpornościowego. Konsekwencją obniżonego nadzoru immunologicznego jest wyższa zapadalność na infekcje oraz częstsze niż oczekiwane w ogólnej populacji występowanie innych nowotworów. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia wskazujące na związek między chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego a rozwojem niektórych nowotworów, dotyczące m. in. współwystępowania chłoniaków nieziarnicznych z rakiem nerki, płuca oraz czerniakami [1–6].

Innym problemem, który może wpływać na losy pacjenta z NHL o niskim stopniu złośliwości, jest transformacja choroby w bardziej agresywną postać chłoniaka z dużych komórek B, która nazywana jest transformacją Richtera. Rzadziej obserwuje się transformację NHL w chłoniaka Hodgkina. Wystąpienie transformacji Richtera wiąże się zazwyczaj z gwałtowną progresją limfadenopatii i organomegalii oraz występowaniem nasilonych objawów ogólnych.

Sprawując opiekę zdrowotną nad pacjentem z NHL, należy mieć na uwadze możliwość zarówno transformacji choroby, jak i współwystępowania innych nowotworów oraz rozwoju wtórnych rozrostów złośliwych. W artykule przedstawiamy przypadek pacjenta z mnogimi nowotworami – chłoniakiem z małych limfocytów B (*small lymphocytic lymphoma*; SLL), rakiem jasnokomórkowym nerki (*renal cell carcinoma*; RCC), rakiem gruczołowym płuca oraz nawracającymi brodawczakami krtani, które występowały w różnych etapach diagnozowania i leczenia chłoniaka, a także z transformacją SLL do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B, która nastąpiła po 7 latach od postawienia pierwotnej diagnozy.

Opis przypadku

W maju 2001 roku do Kliniki Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej w Gdańsku (AMG) przyjęty został 56-letni mężczyzna z powiększeniem węzłów chłonnych pachowych, z podejrzeniem rozrostu złośliwego. Pobrano węzeł chłonny pachowy o średnicy około 4 cm. W badaniu histopatologicznym węzła stwierdzono obecność komórek chłoniaka z małych limfocytów B. Podczas hospitalizacji wykonano również badania obrazowe (tomografię komputerową; TK), w których uwidoczniono powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i pachowych oraz masę guzową o wymiarach

42 x 33 mm w dolnym biegunie nerki prawej, z cechami naciekania powięzi okołonerkowej.

Po ustaleniu rozpoznania SLL pacjenta przekazano do Kliniki Hematologii i Transplantologii AMG. Pacjent negował występowanie objawów ogólnych. Zgłaszał przewlekłe utrzymującą się chrypkę. W badaniu fizykalnym stwierdzono powiększenie obwodowych węzłów chłonnych szyjnych (około 1 cm) i pachowych (do 3 cm) oraz powiększenie wątroby (1 cm poniżej łuku) i śledziony (3 cm poniżej łuku). Parametry hematologiczne i LDH nie obiegały znacząco od normy (WBC 3,34 G/l, limfocyty 1,27 G/l, Hb 13,7 G/l, PLT 146 G/l, LDH w zakresie normy). W szpiku nie stwierdzono nacieku komórkami chłoniaka. Ze względu na zaawansowanie choroby IIIA rozpoczęto leczenie chemioterapią według schematu CC (kladrybina, cyklofosfamid). Po 3 cyklach chemioterapii w kontrolnym badaniu TK stwierdzono regresję nacieku okołonerkowego, z nadal widocznym guzem nerki prawej, i pojawienie się nowej zmiany guzowej w rzucie nadnercza lewego. Zdecydowano o zmianie leczenia na chemioterapię według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Do stycznia 2002 roku pacjent otrzymał 6 cykli leczenia. W kontrolnych badaniach obrazowych wykonanych po zakończeniu leczenia utrzymywał się guz nerki prawej przy całkowitym ustąpieniu pozostałych zmian chorobowych.

Ze względu na utrzymywanie się masy patologicznej w nerce prawej, która występowała od momentu rozpoznania i nie uległa regresji pomimo ustąpienia pozostałych ognisk chłoniaka, lekarz Oddziału Dziennego Kliniki Hematologii wysunął hipotezę dwóch niezależnych nowotworów. W marcu 2002 roku wykonano zabieg nefrektomii. Obraz histopatologiczny guza usuniętej nerki odpowiadał rakowi jasnokomórkowemu (Fuhrmann Grade 1).

Z powodu przewlekłej chrypki oraz wieloletniego nikotynizmu (40 lat) istniało wysokie ryzyko obecności kolejnego nowotworu w obrębie krtani. Laryngolog w trakcie wykonanej w 2002 roku mikrolaryngoskopii stwierdził obecność licznych brodawczaków krtani, które usunął. W badaniu histopatologicznym wykluczono rozrost złośliwy. W ciągu kolejnych 5 lat brodawczaki usuwano jeszcze dwukrotnie.

Stan kliniczny pacjenta był stabilny do początku 2003 roku, kiedy to zgłosił się z nasiloną dusznością. W badaniu TK stwierdzono progresję zmian w śródpiersiu, z obecnością licznych węzłów chłonnych znajdujących się w otoczeniu żyły głównej górnej oraz naciekiem górnego bieguna nerki lewej, z którego nie wydzielano się nadnercze. Otrzymał wówczas 2 cykle chemioterapii według schematu CHOP. Dalszą terapię przerwało pojawienie się objawów choroby wieńcowej, z tego powodu pacjenta przekazano do Kliniki Kardiologii. W marcu 2003 roku wykonano koronaroplastykę z implantacją stentu w lewej tętnicy wieńcowej oraz gałęzi międzykomorowej przedniej. Po zakończeniu leczenia kardiologicznego kontynuowano leczenie chemioterapią CHOP. W kontrolnym TK wykonanym po 3 cyklach CHOP stwierdzono całkowitą regresję zmian stwierdzanych w śródpiersiu, natomiast w jamie brzusznej opisano masę patologiczną o wymiarach 20 x 40 mm, uwypuklającą zewnętrzny zarys bieguna górnego nerki lewej. W maju 2003 wykonano termoablację guza nerki, uzyskując niemal całkowitą jego martwicę. W kolejnym badaniu TK wykonanym po 2 miesiącach

zobrazowano obecność nowej zmiany guzowatej o średnicy 40 mm, zlokalizowanej w rzucie nadnercza lewego. Guz nadnercza lewego usunięto we wrześniu 2003 roku. W badaniu histopatologicznym wykazywał on obraz nacieku w przebiegu SLL.

W TK wykonanej pod koniec 2003 roku stwierdzono cechy progresji choroby z limfadenopatią pachową i obecnością nacieku otaczającego niemal w całości nerkę lewą. Włączono ponownie chemioterapię wg schematu CC i po podaniu 3 cykli uzyskano całkowitą regresję zmian. W lipcu 2004 wystąpiła niewielka progresja węzłowa oraz zmian w górnym biegunie nerki lewej z naciekaniem otaczających struktur. W okresie od grudnia 2004 do czerwca 2005 podano 1 cykl chemioterapii wg schematu FC (fludarabina, cyklofosfamid), następnie 4 cykle fludarabiny z rituxymabem (FR), uzyskując częściową remisję. Ze względu na obciążenia kardiologiczne i nefrologiczne leczenie przerwano. Stabilizacja choroby bez leczenia utrzymywała się ponad 3 lata.

W październiku 2008 roku z powodu zaostrzenia niewydolności nerek pacjenta włączono do programu hemodializ. W badaniu TK stwierdzono kolejny raz progresję nacieku w obrębie górnego bieguna lewej nerki oraz powiększenie węzłów chłonnych okołoaortalnych. Progresji choroby w badaniach obrazowych nie towarzyszyły objawy ogólne. W morfologii krwi stwierdzano niedokrwistość ze stężeniem Hb 8–9 g/dl, PLT >100G/l, leukopenię bez neutropenii. Poza tym LDH było w granicach normy i w ocenie mikroskopowej nie znaleziono cech zajęcia szpiku. W badaniu histopatologicznym pobranego materiału z węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej wykazano cechy transformacji SLL do chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (*diffuse large B-cell lymphoma*; DLBCL). Od grudnia 2008 do sierpnia 2009 pacjent otrzymał kolejno: 1 cykl CHOP, 1 cykl CHOP-R, 7 cykli COP-R. W kontrolnym badaniu obrazowym w okolicy nerki lewej pomimo leczenia utrzymywał się guz wielkości 32 x 27 mm, naciekający torebkę nerki. Ostatecznie zdecydowano o wykonaniu lewostronnej nefrektomii. W badaniu histopatologicznym guz okazał się być naciekiem z komórek DLBCL.

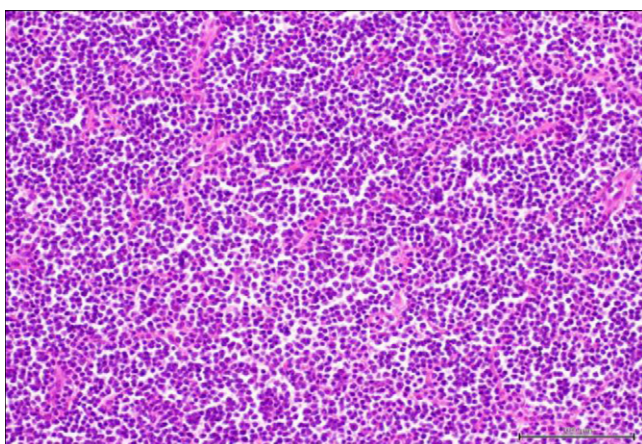
Podczas kontrolnych badań obrazowych wykonanych w maju 2009 stwierdzono również obecność podejrzanego ogniska w szczycie płuca lewego o wymiarach 9 x 7 mm.

Dwukrotnie podjęto nieskuteczną próbę biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) tej zmiany. W ciągu roku obserwowano progresję wielkości guza do wymiarów 29 x 27 mm oraz pojawienie się patologicznych węzłów chłonnych w okienku aortalno-płucnym i na wysokości wnęki lewej, wszystkie z cechami rozpadu. W marcu 2011 roku wystąpiło niewielkie krwopłucie. Wykonano wówczas biopsję mięszu płuca pod kontrolą TK oraz BAC przezoskrzelową pod kontrolą USG. W ocenie histopatologicznej wykazano obecność komórek odpowiadających rakowi gruczołowemu płuca. W kwietniu 2011 uwidoczniono zmiany o charakterze przerzutowym w ośrodkowym układzie nerwowym, pacjenta poddano paliatywnej radioterapii techniką 2 pól 20 x 15 cm, Dgref = 20 Gy/5 fr. Miesiąc później chory był hospitalizowany z powodu zapalenia płuc. Stopniowo pojawiały się trudności z poruszaniem się, jakościowe zaburzenia świadomości oraz dolegliwości bólowe śródbrzusza. Pacjent zmarł w czerwcu 2011, po 10 latach od rozpoznania chłoniaka.

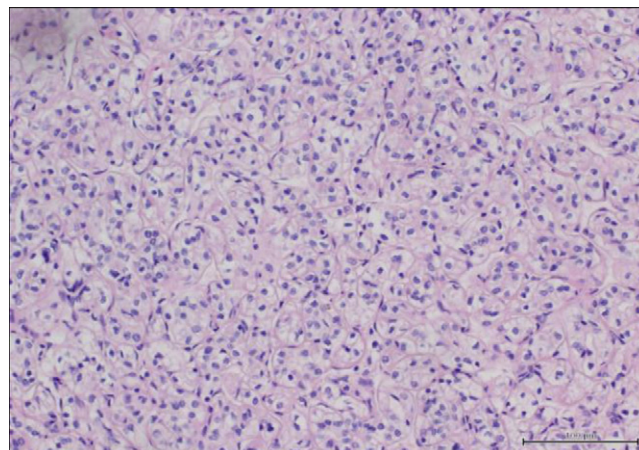
Badania histopatologiczne

Pierwotne rozpoznanie zostało postawione na podstawie materiału z biopsji wycięciowej węzła chłonnego o średnicy 4 cm. W barwieniu hematoksylina-eozyna stwierdzono utkanie węzła chłonnego o niemal całkowicie zatartej budowie, z resztkami utkania grudkowego, z cechami rozlanego rozrostu drobnych limfocytów o fenotypie CD20(+), CD43(+), CD10(-), bcl2(-), CD3(-). Całość obrazu histologicznego odpowiadała rozpoznaniu SLL (Ryc. 1).

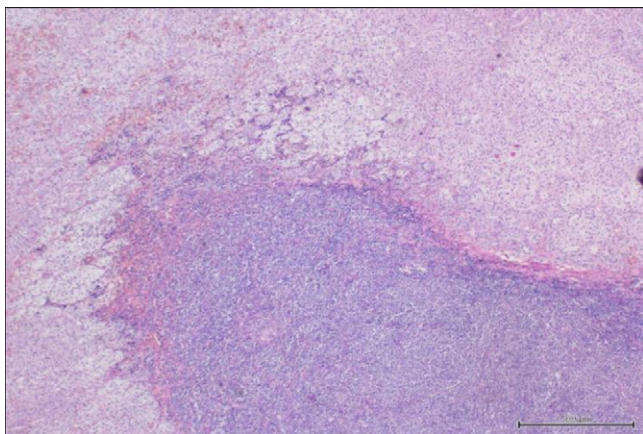
Następny materiał stanowiła nerka prawa usunięta wraz z fragmentem moczowodu i kikutem naczyń nerkowych. W części centralnej nerki uwypuklał się guz o średnicy 5 cm, zbudowany z żółtawej, dość miękkiej tkanki z ogniskami wylewów krwawych. W badaniu mikroskopowym widoczny był rozrost nowotworu złośliwego zbudowanego z komórek o jasnej, obfitej cytoplazmie, niewielkich jądrach o regularnych zarysach, z obfitą siecią drobnych naczyń krwionośnych, odpowiadający rakowi jasnokomórkowemu (Fuhrmann Grade 1). Utkanie nowotworu ogniskowo, płytko naciekało torebkę nerki, lecz jej nie przekraczało (Ryc. 2).



Ryc. 1 – Węzeł chłonny pachowy, SLL
Fig. 1 – Axillary lymph node, SLL



Ryc. 2 – Rak jasnokomórkowy nerki
Fig. 2 – Renal cell carcinoma



Ryc. 3 – Naciek nadnercza, SLL
Fig. 3 – Infiltration of the adrenal gland, SLL

W preparacie z usuniętego guza nadnercza o średnicy 5 cm, wykazano obecność rozlanego nacieku składającego się z komórek chłoniaka złośliwego o morfologii małych limfocytów B i fenotypie CD20(+), CD5(+), CD3(-), bcl2(-). Utkanie nowotworu znajdowało się głównie w tkance tłuszczowej, otaczało nadnercze, ogniskowo i płytko je naciekając. Obraz odpowiadał wznowie SLL (Ryc. 3).

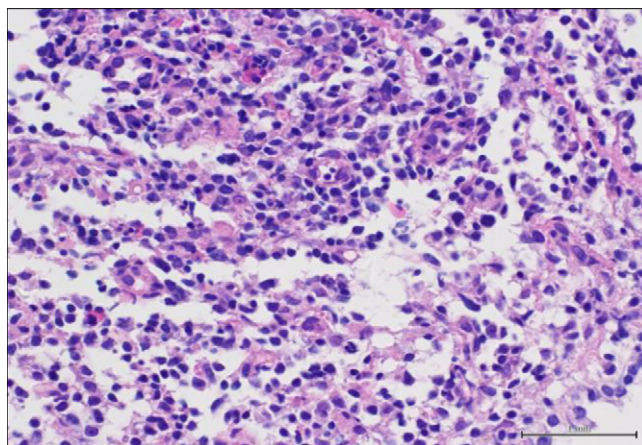
W wycinkach pobranych podczas mikrolaryngoskopii widoczne były brodawkowate rozrosty nabłonka płaskiego bez cech atypii. Rozpoznano brodawczaki krtani (Ryc. 4).

W 2008 roku przy podejrzeniu kolejnej wznowy choroby pobrano wycinek węzła chłonnego z przestrzeni pozaotrzewnowej. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B o fenotypie CD20(+), CD30 ogniskowo (+), Ki67 silnie (+) w ponad 95% komórek, bcl2(+). Obok dominujących pól rozrostu chłonnego typu DLBCL widoczne były pola drobnych limfocytów. Całość obrazu histologicznego odpowiadała rozpoznaniu tzw. transformacji Richtera, tzn. przekształceniu się SLL w DLBCL (Ryc. 5).

Rok później, w związku z wątpliwościami diagnostyczno-terapeutycznymi, usunięto nerkę lewą, w obrębie której



Ryc. 4 – Brodawczaki krtani
Fig. 4 – Laryngeal papillomas



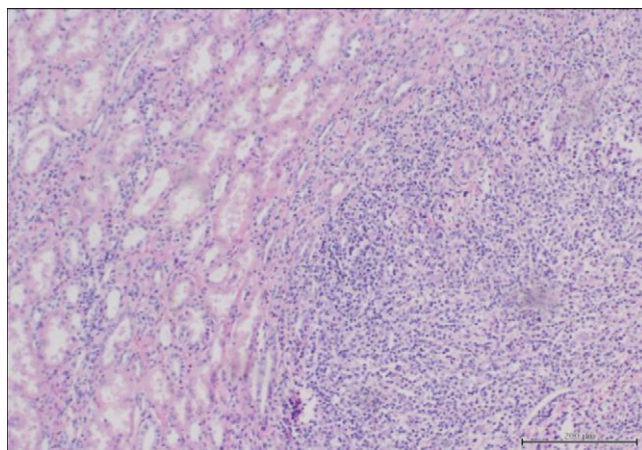
Ryc. 5 – Przestrzeń zaotrzewnowa, transformacja Richtera
Fig. 5 – Retroperitoneum, Richter's transformation

znajdował się nieostro odgraniczony guz 6 x 4 x 5,5 cm uciskający struktury układu kielichowo-miedniczkowego, miejscowo naciekający mięszn nerki oraz tkankę tłuszczową okołonerkową. W preparacie mikroskopowym stwierdzono obecność chłoniaka typu DLBCL o fenotypie CD20(+), bcl2(+), bcl6(-), CD10(-), CD5(-), cyklina D1(-), CD21(-) (Ryc. 6).

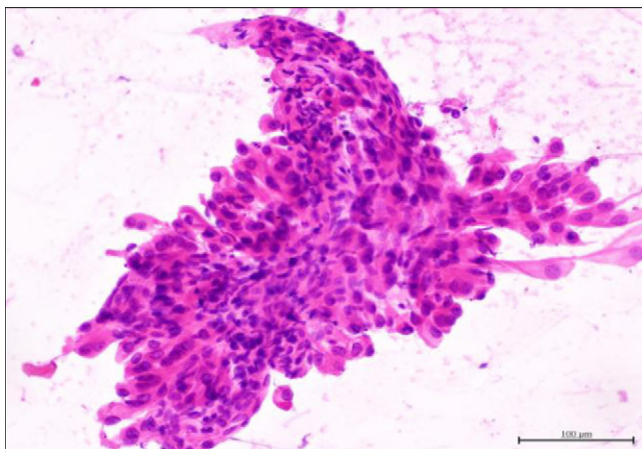
W materiale pobranym podczas biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej mięsznu płuca oraz przezoskrzelowej BAC widoczne były komórki o dość jasnej, obfitej cytoplazmie, w większości tworzące niewielkie, silnie przylegające grupy z jądrami o lekko nieregularnym kształcie i z wyraźnymi jądrami. Obraz odpowiadał rakowi gruczolowemu (Ryc. 7, Ryc. 8). Na materiale pobranym z BAC guza płuca wykonano odczyn immunohistochemiczny z przeciwciałem przeciwko TTF-1. Dodatni odczyn wykluczył przerzut raka jasnokomórkowego nerki i potwierdził pierwotnie płucne pochodzenie zmiany.

Omówienie

Corocznie w Polsce stwierdzanych jest około 6000 nowych zachorowań na chłoniaki niezaiarnicze. Ponad połowa



Ryc. 6 – Naciek nerki lewej, DLBCL
Fig. 6 – Infiltration of the left kidney, DLBCL

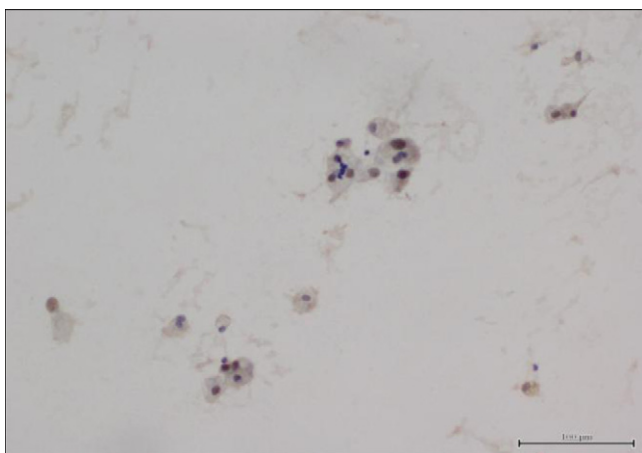


Ryc. 7 – Rak gruczołowy, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) płuca

Fig. 7 – Adenocarcinoma, FNB of the lung (fine needle biopsy)

przypadków dotyczy mężczyzn. Pięcioletnie przeżycia pacjentów z NHL wynoszą obecnie w Polsce 42,8% dla mężczyzn i 48,5% dla kobiet. Wraz z pojawieniem się nowych możliwości terapeutycznych i wydłużeniem się czasu przeżycia chorych na nowotwory limfoproliferacyjne, wzrasta ryzyko pojawienia się wtórnych nowotworów.

Rozwój wtórnych nowotworów może być związany z samą chorobą wywodzącą się z układu immunologicznego oraz potencjałem mutagennym i immunosupresją zastosowanego leczenia (chemioterapii lub immunochemioterapii) [1–6]. Analogi puryn, takie jak fludarabina i kladrybina (2-CdA), wywołują utrzymującą się przez nawet kilka lat limfopenię w zakresie limfocytów tzw. pomocniczych (CD4+), zaburzając w ten sposób funkcjonowanie odporności komórkowej zależnej od limfocytów T. Wpływ mogą mieć wreszcie potencjalne czynniki biologiczne, wspólne dla chłoniaków i nowotworów narządowych, a także czynniki genetyczne. W latach 1973–1987 przeprowadzono duże badanie



Ryc. 8 – Rak gruczołowy, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) przezoskrzelowa

Fig. 8 – Adenocarcinoma, transbronchial FNB (fine needle biopsy)

obejmujące 29 152 chorych z NHL. U 1231 osób (4,2%) doszło do rozwoju drugiego nowotworu ze stosunkiem obserwowanym do oczekiwanego (*observed to expected ratio; O/E*) wynoszącym 1,18. Ryzyko wystąpienia nowotworów układu moczowego u chorych z NHL było w tym badaniu podwyższone odpowiednio 1,5-krotnie dla raka nerki i 1,3-krotnie dla raka pęcherza moczowego. Zauważono prawidłowość, że podwyższone ryzyko rozwoju raka nerki dotyczy przede wszystkim 1 roku od rozpoznania NHL lub okresu powyżej 10 lat od diagnozy [1]. Stwierdzono również dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju ostrej białaczki szpikowej, chłoniaka Hodgkina i czerniaka oraz znaczący wzrost ryzyka rozwoju raka płuca ($O/E=1,57$). W opisywanym przypadku klinicznym prezentujemy współwystępowanie u pacjenta chłoniaka niezłaziennego z rakiem nerki oraz sekwencyjne rozpoznanie trzeciego złośliwego nowotworu – raka płuca.

Rak nerki zajmuje 6 miejsce w klasyfikacji najczęstszych nowotworów u mężczyzn, co stanowi 4% ogółu zachorowań na choroby nowotworowe [7, 8]. Stosunkowo duża częstość obu nowotworów mogłaby sugerować pozorną zbieżność zdarzeń, jednak praca przedstawiona przez Tihan i Filipa [9] wskazuje na statystycznie wyższe niż przypadkowe występowanie raka jasnokomórkowego nerki i chłoniaków. Badania przeprowadzono na grupie 1660 pacjentów z NHL oraz 1262 z RCC w okresie obserwacji wynoszącym 10 lat. U 15 chorych występowały obydwa nowotwory, z czego u 8/15 pacjentów rak nerki został zdiagnozowany w trakcie wykonywania badań obrazowych w celu określenia stopnia zaawansowania chłoniaka. Według autorów, koincydencji obydwu nowotworów nie można było wytłumaczyć zastosowanym leczeniem. W badaniu tym nie stwierdzono natomiast współwystępowania NHL z rakiem płuca. Podobnie Nishikubo i wsp. [10] wykazali większą niż spodziewana jednoczesną zapadalność na raka nerki i NHL. W retrospektywnym badaniu obejmującym 186 pacjentów z RCC i 405 z nowotworowymi chorobami układu krwiotwórczego, u 8 pacjentów występowały obydwa schorzenia, czego również nie można było wytłumaczyć zastosowaną chemioterapią.

W literaturze opisywane są 3 schematy wykrywania obydwu nowotworów. Pierwszy z nich to rozpoznanie chłoniaka poprzedzające RCC (w 51% przypadków), kolejny to jednoczesne wykrycie obu nowotworów (27%) oraz rozwój chłoniaka po uprzednim zdiagnozowaniu RCC [3]. W opisywanym przypadku guz nerki został zobrazowany podczas określania stopnia zaawansowania chłoniaka. Jego niecharakterystyczny obraz nie nasuwał podejrzenia obecności drugiego nowotworu, aż do czasu ukończenia terapii cytostaticznej, kiedy to w kontrolnym badaniu TK zaobserwowano całkowitą regresję nacieku okołonerkowego, z dalej widocznym guzem nerki prawej. Dopiero weryfikacja histopatologiczna umożliwiła postawienie prawidłowego rozpoznania.

Podczas kolejnych kontrolnych badań obrazowych u przedstawianego pacjenta stwierdzono podejrzaną zmianę w mięszu płuca oraz patologiczne węzły chłonne w obrębie klatki piersiowej. W związku w wywiadem chorobowym pacjenta obraz ten mógł odpowiadać chorobie zasadniczej lub przerzutom RCC. Po weryfikacji histopatologicznej rozpoznano jednak obecność trzeciego złośliwego nowotworu – gruczolakoraka płuca z zajęciem lokalnych węzłów chłonnych. Jego rozwój u tego pacjenta mógł być związany

z wieloletnim paleniem, jednakże w literaturze opisywane są liczne przypadki raka płuca występującego po zastosowanym leczeniu innego nowotworu. We wspomnianym już badaniu populacyjnym z lat 1973–1987 mediana czasu od zdiagnozowania NHL do rozpoznania raka płuca wynosiła 40 miesięcy (zakres 2–167 miesięcy) [1]. U opisywanego pacjenta czas od rozpoznania chłoniaka do pojawienia się ognisk patologicznych w przebiegu gruczolakoraka płuca wynosił 96 miesięcy. W literaturze można prześledzić liczne badania przeprowadzone na mniejszych grupach chorych. W wielu z nich podkreślany jest znaczący wzrost ryzyka rozwoju raka płuca po diagnozie NHL [1, 2, 4, 11–18] dotyczący również chorych z postaciami indolentnymi chłoniaków [4, 18].

Lista nowotworów, na których rozwój może mieć wpływ zaburzenie nadzoru immunologicznego wywołane zachorowaniem na chłoniaka lub jego terapią, jest dłuższa. W innym często cytowanym badaniu obejmującym 109 000 pacjentów wykazano aż 47% wzrostu ryzyka nowotworzenia po zdiagnozowaniu NHL (O/E=1,47). Znamienne statystycznie zależności dotyczyła obecność chłoniaka i występowania nowotworów wargi, języka, części ustnej gardła, żołądka, jelita cienkiego, wątroby, jamy nosowej, płuca, tkanek miękkich, czerniaka, raka skóry, pęcherza moczowego, tarczycy, chłoniaka Hodgkina (*Hodgkin lymphoma*; HL), białaczki limfatycznej oraz szpikowej. Jednak wzrost ryzyka związany z upływem czasu od diagnozy NHL dotyczył jedynie pięciu z tych nowotworów – żołądka, płuca, pęcherza moczowego, białaczki szpikowej oraz HL. Zjawisko to obserwowane było szczególnie u pacjentów młodych, natomiast starszy wiek wiązał się z obniżonym ryzykiem występowania wyżej wymienionych jednostek chorobowych. Trend ten sugerowałby więc wpływ zastosowanego leczenia jako istotnego bodźca indukującego wtórne nowotworzenie. Rak płuca w badanej grupie pojawiał się w trakcie całego okresu obserwacji, występując również w pierwszych 4 latach od rozpoczęcia leczenia chłoniaka. To z kolei może sugerować wspólny czynnik ryzyka rozwoju raka płuca i NHL lub immunosupresyjny wpływ choroby, gdyż czas od ukończenia chemioterapii był raczej zbyt krótki, by spowodować kancerogenezę [15].

Ciekawą analizę dotyczącą tego zagadnienia przeprowadzono również na grupie 1487 polskich pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (*chronic lymphocytic leukaemia*; CLL), leczonych kładrybiną (2-CdA) i/lub lekami alkilującymi (AA) w latach 1992–2000. Robak i wsp. nie znaleźli różnic w częstości występowania nowotworów narządowych między grupami leczonymi samymi analogami puryn, chemioterapią opartą na AA lub kombinacją AA i 2-CdA. Jednak najczęściej obserwowanym nowotworem złośliwym był rak płuca (29% z 58 rozpoznanych nowotworów), ze znacząco wyższą częstością w grupie leczonej 2-CdA i kombinacją 2-CdA i AA w porównaniu z grupą leczoną samymi lekami alkilującymi, bez statystycznych różnic między grupami pod względem ilości pacjentów palących papierosy [19]. Nie podano dokładnych danych dotyczących czasu, który upłynął od terapii CLL do momentu rozpoznania raka płuca, jednak może to sugerować wpływ leczenia analogami puryn na ryzyko rozwoju raka płuca.

Powyższa analiza obejmowała również przypadki zespołów Richtera, których stwierdzono w całej grupie 13 (<1%). Nie znaleziono różnic znamienych statystycznie między

trzema grupami terapeutycznymi, co wskazywało na brak związku między zastosowanym leczeniem a transformacją w chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości. Transformacja Richtera u naszego pacjenta wystąpiła 7 lat od postawienia pierwotnej diagnozy SLL i nie towarzyszyły jej nasilone objawy systemowe (podwyższona temperatura ciała, poty nocne, znaczna utrata masy ciała). Naciek nerki lewej, który doprowadził do skrajnej niewydolności narządu z koniecznością dializoterapii, stał się istotnym dylematem diagnostyczno-terapeutycznym. Naciek ten nie odpowiedział na immunochemioterapię (R-CHOP) i w świetle rozpoznanego wcześniej RCC prawej nerki skłonił do podjęcia decyzji o usunięciu lewej nerki. Guz okazał się jednak naciekiem DLBCL. Dalszą intensywniejszą chemioterapię pacjenta utrudniał jego stan kliniczny i wspomniany już rozwój kolejnego nowotworu – raka gruczołowego płuca.

Przypadek ten przypomina inny, opisany już przypadek pacjenta z naszej kliniki z CLL z jednoczesną transformacją w HL, rozpoznaną na podstawie oceny węzłów chłonnych śródpiersia i naciekiem mięszu płuca, który okazał się być rakiem niedrobnokomórkowym płuca. U tego pacjenta próbowano leczyć oba nowotwory jednocześnie, podawano chemioterapię ABVD i przeprowadzono radioterapię paliatywną guza płuca. Uzyskano częściową regresję chłoniaka, z progresją raka płuca i pacjent ostatecznie zmarł z powodu płucnych powikłań infekcyjnych po chemioterapii [20]. U pacjenta przedstawianego w obecnej pracy, ze względu na niediagnostyczne dwie wcześniejsze BAC, dość późno doszło do rozpoznania raka gruczołowego płuca. Kiedy postawiono ostatecznie diagnozę, w ciągu miesiąca doszło do rozsiewu nowotworu do OUN, co było bezpośrednią przyczyną śmierci pacjenta.

Na podstawie zaprezentowanego przypadku klinicznego oraz danych z literatury należy podkreślić, że stwierdzenie obecności mnogich zmian, szczególnie w nietypowej dla chłoniaka lokalizacji, nie zawsze musi oznaczać proces związany z chorobą zasadniczą. Taka sytuacja dotyczyła przedstawianego przypadku, w którym poza chłoniakiem w momencie rozpoznania występował jednocześnie rak jasnokomórkowy nerki. W niektórych przypadkach pozornego braku skuteczności leczenia w pewnych lokalizacjach ognisk chorobowych powinno się również rozważyć współwystępowanie niezależnych nowotworów i przeprowadzać weryfikację histopatologiczną tych zmian. Z kolei, w perspektywie wieloletniej obserwacji chorego na chłoniaka należy zwrócić uwagę na problem wtórnego nowotworzenia, szczególnie u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka. Jeśli to możliwe, u pacjentów z chłoniakami powinno się podejmować próbę niezależnego leczenia drugiego nowotworu, który jest najczęściej główną przyczyną zgonu pacjenta.

Wkład autorów/Authors' contributions

AP, AS – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie literatury, PC – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, akceptacja ostatecznej wersji, AH – akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie literatury.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Travis LB, Curtis RE, Boice Jr JD, et al. Second cancers following non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991;67: 2002-2009.
- [2] Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1932-1937.
- [3] Kunthur A, Wiernik PH, Dutcher JP. Renal parenchymal tumors and lymphoma in the same patient: case series and review of literature. *Am J Hematol* 2006;81:271-280.
- [4] Morton LM, Curtis RE, Linet MS, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. *J Clin Oncology* 2010;28:4935-4944.
- [5] Obshawa M, Hashimoto M, Yasunaga Y, et al. Characteristics of non-Hodgkin's lymphoma complicated by renal cell malignancies. *Oncology* 1998;55:482-486.
- [6] Anderson CM, Pusztai L, Palmer JL, et al. Coincidental renal cell carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: the M.D. Anderson experience and review of literature. *J Urol* 1998;159:714-716.
- [7] Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Warszawa: Centrum Onkologii Instytut; 2011.
- [8] Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Warszawa: Centrum Onkologii Instytut; 2009.
- [9] Tihan T, Filippa D. Coexistence of renal cell carcinoma and malignant lymphoma: a casual relationship or coincidental occurrence? *Cancer* 1996;77:2325-2339.
- [10] Nishikubo C, Kunkel LA, Figlin R, et al. An association between renal cell carcinoma and lymphoid malignancies: a case series of eight patients. *Cancer* 1996;78:2421-2427.
- [11] Serefhanoglu S, Buyukasik Y, Goker H, et al. Concomitant renal cell carcinoma and lymphoid malignancies: a case series of five patients and review of the literature. *Med Oncol* 2010;27:55-58.
- [12] Papajik T, Mysliveček M, Sedová Z, et al. Synchronous second primary neoplasms detected by initial staging F-18 FDG PET/CT examination in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Clin Nucl Med* 2011;36: 509-512.
- [13] Dincol D, Arican A, Ensari A, et al. Concurrent occurrence of three neoplasms including non-Hodgkin's lymphoma, renal cell carcinoma and leiomyoma in the same kidney. *Med Oncology* 1999;16:134-138.
- [14] Mellempgaard A, Geisler CH, Storm HH. Risk of kidney cancer and other second solid malignancies in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1994;53: 218-222.
- [15] Brennan P, Scélo G, Hemminki K, et al. Second primary cancers among 109 000 cases of non-Hodgkin's lymphoma. *Br J cancer* 2005;93:159-166.
- [16] Hemminki K, Lenner P, Sundquist J, et al. Risk of subsequent solid tumors after non-Hodgkin's lymphoma: Effect of diagnostic age and time since diagnosis. *J Clin Oncol* 2008;26:1850-1857.
- [17] Mundie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: A British cohort study. *J Clin Oncol* 2006;24:1568-1574.
- [18] Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma. A 16-year follow-up study. *Haematologica* 2008;93:398-404.
- [19] Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, et al. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with cladribine. *Eur J Cancer* 2004;40(3):383-389.
- [20] Adamowicz K, Zaucha JM, Knopińska-Posłuszny W, et al. Transformacja przewlekłej białaczki limfocytowej w chłoniaka Hodgkina u chorego ze współistniejącym rakiem płuca. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2008;4(3). on-line.