

măduva osoasă (99,1%). În LNH lienale de GÎM prima etapă de metastazare s-a desfășurat limfogen cu afectarea precoce a ganglionilor limfatici intra-, retroperitoneali (68,3%). Analiza comparativă a indicilor hemogramei, mielogramei și a datelor biopsiei osteomedulare a arătat că modificările hematologice semnificative au fost depistate la etapa de metastazare a LNH lienal în măduva osoasă cu leucemizare ulterioară. Indiferent de varianta morfologică a neoplaziei, la majoritatea pacienților fără leucemizare s-a constatat sindromul citopenic, care nu a corelat cu gradul splenomegaliei.

Summary

The study demonstrated that unlike the other primary non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in those of the spleen prolymphocytic histological type proved to be prevalent (67.7% of cases), with the nodular proliferation pattern (56.9%). Low-grade splenic NHL exhibited the initial hematogenous dissemination into the bone marrow (99.1%). In high-grade NHL of the spleen the initial step of spread proved to be lymphogenous, with the early involvement of mesenteric and retroperitoneal lymph nodes. The comparative analysis of the peripheral blood, bone marrow aspiration and biopsy findings outlined hematological abnormalities at the stage of bone marrow involvement and in leukemic phase. Regardless the histological type of the tumour, in patients without leukemic phase cytopenias were observed, which didn't correlate with the spleen size.

DEZVOLTAREA TUMORILOR MALIGNE SECUNDARE LA PACIENȚII CU LIMFOM HODGKIN

Elena Oleinicova, dr. în medicină, **Ion Corcimar**, dr. h. în medicină., prof. univ., membru corespondent, **Iraida Iacovleva**, dr. h. în medicină, prof. univ., **Luminița Groza**, asist. univ., **Ana Parascova**, medic radioterapeut, **Nina Novicova**, medic radioterapeut, USMF "N. Testemițanu", Institutul Oncologic din Moldova

Problema dezvoltării tumorilor maligne secundare la pacienții cu limfomul Hodgkin în ultimul timp atrage tot mai mult atenția cercetătorilor. Este demonstrat faptul că la bolnavii cu limfomul Hodgkin (LH) o tumoare spontană apare de 2,4 ori mai frecvent decât la persoanele sănătoase. Concomitent cu intensificarea tratamentului, care semnificativ a îmbunătățit indicii supraviețuirii de 5 și 10 ani, au apărut comunicări despre apariția tumorilor maligne secundare după tratamentul LH. Datele statistice arată că pe parcursul a 5 ani de la începutul tratamentului tumorile secundare se dezvoltă în 4,05% cazuri, iar pe parcursul al 10 ani – în 7,7%.

După finisarea tratamentului LH, se pot dezvolta tumori solide cu diferită localizare. Este necesar de menționat faptul că numai în 25% cazuri tumoarea s-a dezvoltat în zona de iradiere. Există numeroase comunicări în care se subliniază că tumoarea s-a dezvoltat în afara câmpului de iradiere, despre ce confirmă și alte mecanisme ale cancerogenezei în afară de iradierea ionizantă. În aceste cazuri, cauza principală a apariției tumorii secundare este imunosupresia. Această patologie, nemijlocit legată de LH și condiționată de tratament, poate timp îndelungat să nu se manifeste, iar apoi să se realizeze prin apariția unei tumori maligne.

Scopul studiului este analiza particularităților de dezvoltare concomitentă a LH cu tumori maligne secundare, a frecvenței apariției lor în funcție de câmpurile iradierii în cadrul tratamentului LH.

Materiale și metode. A fost studiată dezvoltarea tumorilor secundare la 1240 de pacienți cu LH, care s-au tratat în Institutul Oncologic în anii 1960-2005. La 57 (4,5%) de pacienți, dintre care 22 de bărbați și 35 de femei, au fost depistate tumori maligne secundare. Acestea se dezvoltă mai frecvent la bolnavii, care la momentul stabilirii diagnosticului de LH aveau vârsta de 20-29 de ani și de 40-49 de ani, vârsta medie fiind de 34,8 ani.

La toți bolnavii diagnosticul de LH a fost confirmat histologic. Astfel, varianta limfohistiocitară

a fost stabilită la 3 pacienți, varianta scleroză nodulară la 14, mixtcelulară la 28, depleția limfoidă la 4 (reticulară la 3, fibroză difuză la 1) pacienți. Varianta histologică nu a putut fi confirmată la 8 bolnavi.

Drept rezultat al stadializării clinice, stadiul IA a fost stabilit la 8 bolnavi, IB – la 1 bolnav, stadiul IIA - la 24 de bolnavi, IIB – la 8 bolnavi, stadiul IIIA la 3 bolnavi, IIIB – la 8 bolnavi, stadiul IVA - la 1 bolnav, IVB – la 4 pacienți. Astfel, tumorile secundare mai frecvent (72%) se dezvoltă în stadiile locale, dar apariția lor este posibilă și în stadiile III și IV a LH.

Radioterapie după program radical au primit 18 bolnavi, radioterapie la focarele de afectare în combinație cu monochimioterapie 8 bolnavi și la 2 bolnavi tumorile secundare au fost depistate după roentgen-terapie (1960-1966). Tratamentul combinat chimioradioterapeutic, care a inclus polichimioterapie și radioterapie după program radical ori desfășurat s-a aplicat la 29 de bolnavi.

Rezultate și discuții. Dezvoltarea sincronă a LH și a tumorilor secundare 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 LH, 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 LH și a tumorilor secundare a fost constatată la 52 de bolnavi. La 6 din ei diagnosticul altei tumori în 3-14 ani (în medie 8 ani) a fost precedat de LH, varianta mixtcelulară (5 bolnavi), și scleroză nodulară (1 bolnav). La 3 dintre acești pacienți, metacron s-a dezvoltat LH și maladii limfoproliferative cronice: la un pacient inițial cu leucemie limfocitară cronică peste 4 ani s-a dezvoltat LH varianta scleroză nodulară, la 2 dintre bolnavi 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 diagnosticarea limfomului Hodgkin la ei analiza sângelui a devenit normală. 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 decurs de 3 ani drept rezultat al progresării limfomului Hodgkin.

La 46 de pacienți tumorile secundare metacrone s-au dezvoltat în perioada de remisiune a LH. 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 43 de pacienți durata medie a remisiunii complete până la diagnosticarea tumorii secundare a fost în medie 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 LH, 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.

În ceea ce privește caracteristica tumorilor metacrone prezintă interes studierea localizării tumorii secundare în funcție de zona iradierii.

Conform datelor noastre, localizarea tumorii secundare în zona iradierii a fost constatată în 25 (55%) de cazuri: cancer pulmonar (11), cancer al stomacului (9), sarcom al țesuturilor moi (2), cancer al glandei tiroide (1), cancer al măduvei spinării (1), cancer al unghiului hepatic al intestinului gros (1) – după radioterapie potrivit programului radical și iradierii locoregionale a limfomului Hodgkin.

Regiunea tumorii secundare se afla în apropierea nemijlocită de zona anterior iradiată la 13 (29%) bolnavi: cancer al glandei mamare (5), cancer pulmonar (4), cancer al rectului (3), cancer al colului uterin (1), cancer hepatic (1), neuroblastom (1). La o pacientă peste 26 de ani după radioterapie, conform programului radical, s-a dezvoltat sincron cancer al ambelor glande mamare (din dreapta - $T_4N_1M_0$,

din stânga - $T_2N_1M_0$). La altă pacientă după 17 ani de la tratamentul combinat chimioradioterapeutic al LH s-au depistat două procese maligne sincrone cu diferite localizări: adenocarcinom al bronhului și cancer al rectului. La a treia pacientă după 5,6 și 8 ani de la radioterapie, consecutiv au fost diagnosticate încă 3 tumori: cancer în situ al colului uterin, adenocarcinom al corpului uterin și cancer stomacal. Toate tumorile au fost supuse tratamentului chirurgical și în momentul depistării tumorii ulterioare, semne de ale tumorii precedente nu au fost depistate.

La 7 pacienți (16%) regiunea tumorii secundare se afla la distanță de zona supusă iradierii anterior: cancer stomacal (2) – după radioterapie la ganglion cervicali, melanomul pielii femurului (1) - după radioterapie conform programului radical, cancer al pielii regiunii tumorale (1), carcinom al sinusului sfenoidal (1), cancer al testiculului (1) și cancer al colului uterin (1) – după tratament combinat chimioradioterapeutic.

Tumorile secundare maligne au evoluat agresiv, cu metastazare rapidă și rezistență la tratament: 54 de bolnavi au decedat și numai 3 (cu cancer al glandei tiroide, melanom al pielii și cancer al pielii regiunii temporale) trăiesc.

Concluzii

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

Tumorile secundare se pot dezvolta atât sincron, cât și metacron. Localizarea tumorii secundare este variată și, de regulă, nu depinde de caracterul și zonele iradiate anterior.

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 LH.

Rezumat

Din 1240 de cazuri de limfom Hodgkin, la 57 (4,5%) de bolnavi au fost depistate tumori secundare maligne. La 5 pacienți dezvoltarea lor a fost sincronă. În 6 cazuri limfomul Hodgkin s-a dezvoltat metacron față de alte trei tumori primare solide și trei maladii limfoproliferative cronice. În 46 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 45 de bolnavi s-au dezvoltat tumori secundare solide. Localizarea lor a fost variată și, de regulă, nu a depins de caracterul și zonele iradiate anterior. La fiecare al cincilea bolnav s-au înregistrat câte 2-3 tumori secundare maligne, majoritatea din ele caracterizându-se prin rezistență la tratamentul administrat.

Summary

The second malignant tumors were revealed in 57 (4,5%) cases of 1240 Hodgkin's disease patients. In 5 cases the concomitant development of them was present. In another 6 cases Hodgkin's disease was a metachronous neoplasm as to three primary solid tumors and three chronic lymphoproliferative diseases. The second malignant tumors developed in 46 Hodgkin's disease 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 chemo- radiotherapy. The second solid malignancies were present in the remaining 45 patients. Their localization was various and did not depend on the character and field of the undergone irradiation. Four Hodgkin's disease patients had 2-3 second tumors each. Most of the cases did not comply with the administered therapy.