

# Rak dolnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową

## Colorectal cancers in chronic lymphocytic leukemia patients

Łukasz Bołkun<sup>1</sup>, Jarosław Piszcz<sup>1</sup>, Edyta Cichocka<sup>1</sup>, Janusz Dziecioł<sup>2</sup>, Janusz Kłoczko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok

<sup>2</sup>Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Uniwersytet Medyczny, Białystok

### Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęstszym rodzajem białaczki w krajach zachodnich. U chorych na CLL obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia innych nowotworów. W ich rozwoju istotną rolę odgrywają zaburzenia układu odpornościowego, uwarunkowania genetyczne oraz wcześniejsze leczenie cytostatyczne. W niniejszej pracy przedstawiono przypadki dwóch chorych z CLL, u których stwierdzono raka gruczołowego dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

**Słowa kluczowe:** rak gruczołowy, przewlekła białaczka limfocytowa, drugi nowotwór

*Hematologia 2011; 2, 3: 290–293*

### Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia occurring in western countries. Performed population study showed increased risk of second malignancy in this group of patients. The role of immunodeficiency, genetic predisposition and received anti-cancer treatment in the development of second neoplasms may be important. This paper presents two cases of CLL patients with coexisting colorectal adenocarcinoma.

**Key words:** adenocarcinoma, chronic lymphocytic leukemia, second malignancy

*Hematologia 2011; 2, 3: 290–293*

### Wprowadzenie

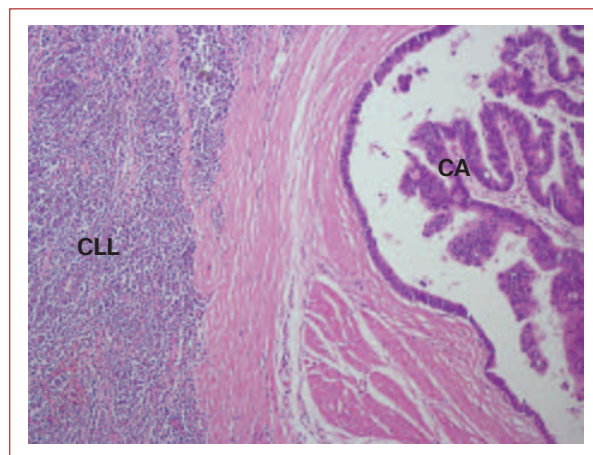
Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest chorobą indolentną, o wieloletnim przebiegu, często przez długi okres niewymagającą leczenia. Istnieje jednak grupa chorych, u których obserwuje się szybki, progresywny przebieg kliniczny. Czas przeżycia pacjentów z niskim stopniem zaawansowania choroby jest porównywalny z czasem przeżycia w zdrowej populacji i pojawienie się innych współistniejących chorób może istotnie zmienić rokowanie, zwłaszcza co

do czasu przeżycia. Wśród nowotworów współistniejących z CLL najczęściej obserwuje się raka płuc oraz skóry [1–3]. Istnieją także doniesienia o zwiększonej zachorowalności na raka układu moczowo-płciowego, przewodu pokarmowego, prostaty, raka piersi, a także mięsaka Kaposiego [4, 5]. Wśród przyczyn współistnienia różnych nowotworów wymienia się: zaburzenia układu odpornościowego występujące w przebiegu CLL, wspólne czynniki etiologiczne, uwarunkowania genetyczne, a także związek z zastosowanym leczeniem cytostatycznym i/lub radioterapią [4–7].

## Pierwszy opis przypadku

Chory w wieku 55 lat został przyjęty do Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku we wrześniu 2009 roku z powodu ogólnego osłabienia trwającego od kilku miesięcy, utraty masy ciała przekraczającej 10% w czasie 6 miesięcy, potów nocnych oraz zaostrzenia duszności wysiłkowej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono liczne powiększone obwodowe węzły chłonne (1–3 cm), w tym: pachowe, szyjne, podżuchwowe i nadobojczykowe, oraz powiększoną śledzionę, wystającą 6 cm poniżej łuku żebrowego. Badania laboratoryjne ujawniły: zwiększoną liczbę leukocytów (23,0 G/l), z przewagą limfocytów w rozmazie (86%), pojedyncze cienie rozpadłych komórek (tzw. cienie Gumprechta), stężenie hemoglobiny równe 4,1 g/dl, liczbę płytek krwi wynoszącą 48 G/l, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynoszącą 239 IU/l. W badaniu aspiracyjnym szpiku stwierdzono 96,6% komórek tkanki chłonnej, z czego 82,4% stanowiły limfocyty, 11,4% — prolimfocyty, a 2,8% — limfoblasty. Trepanobiopsja szpiku kostnego wykazała naciek białaczkowy z limfocytów B obejmujący 90% elementów komórkowych szpiku. Przeprowadzona ocena cytometryczna komórek nowotworowych potwierdziła fenotyp charakterystyczny dla CLL (CD5+, CD19+, CD23+) oraz niską ekspresję białka ZAP70 (7,8%). Histopatologiczna ocena węzła chłonnego szyjnego potwierdziła rozpoznanie CLL. W badaniach cytogenetycznych stwierdzono prawidłowy kariotyp. Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy uwidoczniała liczne grupy powiększonych węzłów chłonnych, w tym największe w okolicy przyaortalnej na wysokości wnęki nerki lewej (73 × 48 mm) i aortalno-kawalnej (72 × 51 mm), powiększoną śledzionę (236 × 100 mm) oraz patologiczne pogrubienie ściany odbytnicy na długości 6–7 cm, z zagęszczeniami miękkotkankowymi w otaczającej tkance tłuszczowej. Kolonoskopia uwidoczniała niejednorodną zmianę, zajmującą 2/3 obwodu odbytnicy, przewężającą jej światło, około 3 cm od odbytu. Histopatologiczna ocena wycinków pobranych w czasie endoskopii wykazała obecność raka gruczołowego.

U chorego przeprowadzono brzuszno-kroczową amputację odbytnicy z wyłonieniem sztucznego odbytu. W badaniu histopatologicznym usuniętych tkanek stwierdzono utkanie raka gruczołowego G2 w stadium zaawansowania pT3 z naciekiem białaczkowym ściany jelita, a także naciek komórek białaczkowych z limfocytów B w usuniętych węzłach



**Rycina 1.** Naciek z komórek przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w bezpośrednim sąsiedztwie utkania gruczolaka (CA) w ścianie odbytnicy (barwienie H&E)

**Figure 1.** The chronic lymphocytic leukemia (CLL) infiltration and adenocarcinoma (CA) in the rectum (H&E stain)

chłonnych (ryc. 1). Z uwagi na stopień zaawansowania procesu nowotworowego (rak gruczołowy pT3N0cM0 wg TNM) oraz przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego pacjenta nie zakwalifikowano do dalszego leczenia onkologicznego.

Z uwagi na zaawansowanie CLL (Rai IV) od listopada 2009 roku chory był leczony 6 cyklami R-CHOP (rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, doksorubicyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, winkrystyna w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, cyklofosfamid w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, prednizon w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5. co 21 dni), bez istotnych powikłań. W czerwcu 2010 roku stwierdzono częściową remisję choroby z normalizacją parametrów morfotycznych krwi obwodowej oraz prawidłowym rozmazem krwi obwodowej (odsetek limfocytów 25%). W CT całego ciała uwidoczniono zmniejszenie węzłów chłonnych o ponad 75%. W aspiracie szpiku kostnego oraz trepanobiopsji stwierdzono utrzymujące się nacieczenie komórek białaczkowych w około 50%. Do tej pory pacjent pozostaje pod opieką ambulatoryjną, bez cech progresji CLL czy wznowy raka odbytnicy.

## Drugi opis przypadku

Chory 62-letni z rozpoznaniem w maju 2005 roku CLL (Rai II), leczony okresowo chlorambucylem w poradni hematologicznej szpitala powiatowego, został przyjęty do Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w październiku 2009 roku z powodu progresji białaczki. Przy przyjęciu

pacjent zgłaszał ogólne osłabienie, utratę masy ciała ponad 10% w czasie 6 miesięcy oraz nadmierną potliwość. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększone węzły chłonne pachowe oraz szyjne, o średnicy do 2 cm, bez organomegalii. Badania laboratoryjne ujawniły: hiperleukocytozę (142,0 G/l), dominację limfocytów w rozmazie krwi obwodowej (87%), pojedyncze cienie Gumprechta, stężenie hemoglobiny równe 9,9 g/dl, liczbę płytek krwi równą 178 G/l, aktywność LDH wynoszącą 177 IU/l. W badaniu aspiracyjnym szpiku stwierdzono 74,8% komórek utkania chłonnego, z dominującymi limfocytami (69,5%). Trepanobiopsja szpiku kostnego wykazała nacieki białaczkowy z limfocytów B, obejmujący 75% elementów komórkowych. Badanie cytometryczne krwi obwodowej potwierdziło fenotyp komórek nowotworowych charakterystyczny dla CLL (CD5+, CD19+, CD23+). W CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy stwierdzono liczne powiększone węzły chłonne o średnicy do 3 cm.

W leczeniu choroby zasadniczej zastosowano 6 cykli FC (fludarabina w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–3., cyklofosfamid w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> co 28 dni), bez istotnych powikłań. W kwietniu 2010 roku, podczas wizyty kontrolnej, chory zgłosił pojawienie się świeżej krwi w stolcu. W kolonoskopii stwierdzono okrężny nacieki zwężający światło jelita, około 30 cm od zwieracza za zgięciem odbytniczo-esiczym, nieprzepuszczający aparatu, krwawiący samoistnie oraz przy kontakcie z aparatem. Badanie histopatologiczne wycinków pobranych w czasie endoskopii wykazało obecność raka gruczołowego G2. Na podstawie przeprowadzonej oceny dotychczasowego leczenia stwierdzono częściową remisję CLL z normalizacją parametrów hematologicznych oraz prawidłowym rozmazem krwi obwodowej (odsetek limfocytów 31%). Badanie CT całego ciała uwidoczniło zmniejszenie się wielkości węzłów chłonnych o ponad 85% oraz zmianę o średnicy 5 mm w wątrobie, mogącą odpowiadać przerzutowi raka. W aspiracie oraz trepanobiopsji szpiku kostnego stwierdzono utrzymujące się 35-procentowe nacieczenie komórkami białaczkowymi. Pacjenta zakwalifikowano do usunięcia raka esicy z jednoczesną metastazektomią zmiany w wątrobie. W badaniu histopatologicznym usuniętego fragmentu jelita oraz wątroby potwierdzono wcześniejsze rozpoznanie raka gruczołowego, bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (rak gruczołowy T3N0M1a wg TNM). Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego, konsultujący onkolog kliniczny nie zakwalifikował pacjenta do chemio- czy radioterapii z powodu raka esicy. Do dziś pacjent pozostaje pod opieką ambulatoryjną, bez cech progresji CLL lub nawrotu raka.

## Dyskusja

Czas przeżycia chorych z CLL w 0. stopniu zaawansowania według Rai wynosi ponad 10 lat, natomiast w stopniu III–IV według Rai — od kilkunastu do kilkudziesięciu miesięcy. Czynnikiem radykalnie pogarszającym rokowanie może być wystąpienie innego nowotworu o bardziej agresywnym przebiegu. W wyżej opisanym pierwszym przypadku przedstawiono chorego ze zdiagnozowaną *de novo* CLL w IV stopniu zaawansowania według skali Rai. Cechy zaawansowania choroby podstawowej, takie jak: objawy ogólne (utrata masy ciała > 10%, znaczne osłabienie, poty nocne), małopłytkowość i powiększenie śledziony kwalifikowały pacjenta do rozpoczęcia leczenia cytostatycznego [8]. Czynnikiem potencjalnie pogarszającym rokowanie była obecność raka gruczołowego odbytnicy. Obserwowana w czasie diagnostyki znacznego stopnia niedokrwiistość mogła być zarówno wynikiem niewydolności szpiku w przebiegu CLL, hipersplenizmu, jak i krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, choć badanie endoskopowe nie uwidoczniło cech świeżego krwawienia. Nie stwierdzono również cech hemolizy. Fakt radykalnego usunięcia guza, brak przerzutów do węzłów chłonnych oraz brak przerzutów odległych pozwolił zakwalifikować chorego do grupy niskiego ryzyka nawrotu raka, co umożliwiło skoncentrowanie się na włączeniu leczenia ukierunkowanego na CLL.

Drugi przypadek dotyczy chorego z progresją CLL po uprzedniej monoterapii chlorambucylem. Włączenie chemioterapii według schematu FC pozwoliło na uzyskanie częściowej remisji CLL. Współistnienie raka esicy z ogniskiem przerzutowym, przy braku zastosowania chemioterapii i/lub radioterapii, niewątpliwie pogarsza rokowanie pacjenta. U opisanego chorego, choć do tej pory nie stwierdzono cech wznowy raka ani progresji CLL, trudno jest ocenić, na ile zaniechanie chemioterapii z powodu raka esicy wpłynie na przebieg kliniczny i czas przeżycia.

Hisada i wsp. [4], analizując grupę 16 367 pacjentów z CLL, wykazali, że częstość występowania litych nowotworów złośliwych w tej grupie chorych jest znamienne większa niż w populacji osób zdrowych. Stwierdzono 1820 (11,1%) przypadków guzów litych, w tym 206 raków okrężnicy oraz 72 przypadki raków odbytnicy. Częstość obu nowotworów była większa u kobiet niż u mężczyzn (bez istotności statystycznej), u których nie różniła się od częstości występowania w populacji osób zdrowych.

U pacjentów z CLL największą rolę w rozwoju wtórnych nowotworów przypisuje się zaburzeniom



układu odpornościowego nasilającym się zarówno w miarę postępu choroby, jak i pod wpływem zastosowanego leczenia. Zaburzenia odporności dotyczą odporności komórkowej oraz humoralnej. Do zaburzeń odporności humoralnej w przebiegu CLL zalicza się hipogammaglobulinemię, występującą u 3/4 chorych (głównie w klasie IgG), a także, w mniejszym stopniu, niedobór składowych dopełniacza. Zaburzenia odporności komórkowej wiążą się ze zwiększeniem liczby limfocytów T supresorowych, nieprawidłową funkcją limfocytów T pomocniczych i komórek naturalnej cytotoxycywności (NK, *natural killers*) oraz zmniejszeniem stosunku względnej liczby limfocytów CD4 do CD8 [9–13]. Zwiększone ryzyko rozwoju kolejnego nowotworu opisywano u pacjentów, u których stwierdzono zaburzenia cytogenetyczne, pod postacią: delecji 17p, 6q i 11q oraz trisomii chromosomu 12 [14].

Najwięcej doniesień dotyczy współistnienia nowotworów hematologicznych i guzów litych zależnych od zastosowanego leczenia. Częstość zachorowań zależy od rodzaju leku, dawki oraz okresu terapii. Wyniki analizy obserwacji, w których opisano przypadki współistnienia nowotworów po zastosowanym leczeniu, są jednak sprzeczne, zwłaszcza w przypadku analogów puryn. W dostępnych doniesieniach dowodzi się, że zastosowanie fludarabiny może wpływać na rozwój nowotworów wtórnych [15, 16]. W badaniach Sacchi i wsp. [16] sugeruje się, że chorzy na CLL, w leczeniu których stosowano fludarabinę, charakteryzowali się podwyższonym ryzykiem rozwoju wtórnych nowotworów jedynie w porównaniu z populacją osób zdrowych, a nie w porównaniu z pacjentami leczonymi według innych schematów lub chorych nieleczonych. Morrison i wsp. [17] wykazali również, że u pacjentów, u których stosowano chlorambucyl w sposób ciągły, stwierdzono zwiększoną częstość nowotworów wtórnych. U pacjentów, którym chlorambucyl podawano okresowo, 5 dni w miesiącu, nie zaobserwowano takiej zależności [17].

Współistnienie guzów litych i nowotworów układu chłonnego nie jest zjawiskiem częstym. Przewlekła białaczka limfocytowa może predysponować do występowania innych nowotworów, co może zmieniać rokowanie co do czasu przeżycia. W przypadku pojawienia się nowych objawów należy brać pod uwagę nie tylko progresję choroby podstawowej, ale także bacznie rozważyć możliwość wystąpienia innej zmiany nowotworowej, niezależnej od CLL. Wczesna diagnostyka guzów litych umożliwia ich radykalne leczenie, do którego należy kwalifikować chorych niezależnie od rozpoznania CLL. Natomiast zastosowanie chemioimmunoterapii,

stanowiącej obecnie standard leczenia pacjentów z CLL w pierwszej oraz kolejnych liniach terapii, niewątpliwie poprawia rokowanie pacjentów co do czasu przeżycia. Zastosowanie strategii optymalnego leczenia obu chorób powinno pozwolić na uzyskanie najlepszych efektów i nie powinno być ograniczane wystąpieniem drugiego nowotworu.

## Piśmiennictwo

1. Parek K., Rusch V., Kris M. The clinical course of lung carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1999; 86: 1720–1723.
2. Papageorgiou K.I., Larai M.G. A case report of Merkel cell carcinoma on chronic lymphocytic leukemia. *BMC Cancer* 2005; 5: 106.
3. Ben-David A., Lazarov A., Lev S., Nussbaum B. Merkel cell tumor and chronic lymphocytic leukemia coincidence or possible association. *Dermatol. Online J.* 2005; 11: 16.
4. Hisada M., Biggar R.J., Greene M.H., Fraumeni J.F., Travis L.B. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 1979–1981.
5. Dennis R.J., Alberts J.C. The implications of an incidental chronic lymphocytic leukemia in a resection specimen for colorectal adenocarcinoma. *World J. Surg. Oncol.* 2007; 5: 126.
6. Schollkopf C., Rosendahl D., Rostgaard K., Pipper C., Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int. J. Cancer* 2007; 121: 151–156.
7. Maddocks-Christianson K., Slager S.L., Zent C.S. i wsp. Risk factors for development of second lymphoid malignancy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Hematol.* 2007; 398: 398–404.
8. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute — Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
9. Mehrany K., Weenig R.H., Pittelkow M.R., Roenigk R.K., Otley C.C. High recurrence rates of Basal cell carcinoma after Mohs surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Dermatol.* 2004; 140: 985–988.
10. Dasanu C. Risk for second nonlymphoid neoplasms in chronic lymphocytic leukemia. *Med. Gen. Med.* 2007; 9: 35.
11. Morrison V.A. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Oncol.* 1998; 25: 98–106.
12. Schlesinger M., Broman I., Lugassy G. The complement system is defective in chronic lymphatic leukemia patients and in their healthy relatives. *Leukemia* 1996; 10: 1509–1513.
13. Platsoucas C.D., Galinski M., Kempin S., Reich L., Clarkson B., Good R.A. Abnormal T-lymphocyte subpopulations in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia: an analysis by monoclonal antibodies. *J. Immunol.* 1982; 129: 2305–2312.
14. Tsimberidou A.M., Wen S., Mc Laughlin P. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 904–910.
15. Cheson B.D., Vena D.A., Barrett J., Freidlin B. Second malignancies as consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2454–2460.
16. Sacchi S., Marcheselli L., Bari A. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow up study. *Haematologica* 2008; 93: 398–404.
17. Morrison V.A. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Oncol.* 1998; 25: 98–106.