

Krzysztof Adamowicz¹, Wanda Knopińska-Posłuszny², Andrzej Mital², Joanna Adamowicz¹, Jan Maciej Zaucha³

¹Szpital Specjalistyczny im. Floriana Ceynowy w Wejherowie

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku

³Zakład Propedeutyki Onkologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Transformacja przewlekłej białaczki limfocytowej w chłoniaka Hodgkina u chorego ze współistniejącym rakiem płuca

Concomitant occurrence of Richter transformation and lung cancer in patient with chronic lymphocytic leukemia

Adres do korespondencji:

dr hab med. Jan Maciej Zaucha
Zakład Propedeutyki Onkologii AM
Gdyńskie Centrum Onkologii,
Szpital Morski
ul. Powstania Styczniowego 1,
81-519 Gdynia
Tel./faks: +48 (58) 699 81 56/105
e-mail: jzaucha@amg.gda.pl

STRESZCZENIE

Pojawienie się objawów systemowych, takich jak chudnięcie, gorączka, lub miejscowych pod postacią szybko narastającej organomegalii u chorego z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) budzi podejrzenie transformacji w chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości zwanej zespołem Richtera. Podobne objawy mogą pojawić się w przypadku drugiego nowotworu, którego ryzyko rozwoju u chorych z CLL jest o 10–20% wyższe niż w zdrowej populacji. W pracy przedstawiono przebieg kliniczny oraz trudności diagnostyczno-terapeutyczne u 59-letniego chorego, u którego w 2 lata po rozpoznaniu CLL jednocześnie rozpoznano transformację w chłoniaka Hodgkina oraz niedrobnokomórkowego raka płuca.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfocytowa, zespół Richtera, chłoniak Hodgkina, drugi nowotwór

ABSTRACT

Development of systemic symptoms such as losing weight, fever or local symptoms such as rapidly growing organomegaly in a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) suggests transformation to high grade lymphoma known as Richter's syndrome. Similar symptoms can occur in case of second malignancy, which incidence in patients with CLL is 10–20% higher compared to normal population. Here we present a case of a 59-year-old patient who simultaneously developed transformation to Hodgkin's disease and non small cell lung cancer 2 years after CLL diagnosis. Clinical course, diagnostic and therapeutic difficulties in such case is discussed.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, Richter's syndrome, Hodgkin's lymphoma, second malignancy

Onkol. Prak. Klin. 2008; 4: 110–113

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 4, nr 3, 110–113
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest chorobą niejednorodną ze względu na przebieg kliniczny. W części przypadków (ok. 30%) ma ona łagodny przebieg, który wiąże się z wieloletnim okresem przeżycia bez leczenia [1]. U po-

zostałych chorych po początkowo łagodnym przebiegu dochodzi do progresji choroby lub wykazuje ona agresywny przebieg już od momentu rozpoznania [1]. U części chorych (3–10%) po różnym czasie trwania choroby obserwuje się transformację w bardziej agresywnego chłoniaka nazywanego zespołem Richtera [2, 3]. W definicji tego zespołu mieści się nie tylko najczę-

ściej obserwowana transformacja do chłoniaka z dużych komórek B lub chłoniaka limfoblastycznego, ale również stwierdzana znacznie rzadziej transformacja w białaczkę prolimfocytową lub chłoniaka Hodgkina. Zespół Richtera można podejrzewać na podstawie pojawienia się dynamicznych zmian klinicznych, które nie są typowe dla indolentnego przebiegu CLL. Należą do nich niespecyficzne objawy systemowe (nagła i utrzymująca się zwyżka ciepłoty ciała, znaczna utrata masy ciała, poty nocne) lub szybkie pojawienie się limfadenopatii i/lub hepatosplenomegalii [3, 4].

Podobne objawy u chorego z CLL mogą się również pojawić w przypadku wystąpienia drugiego nowotworu, którego ryzyko rozwoju jest o 10–20% wyższe niż w populacji ogólnej. Najczęściej opisuje się współwystępowanie czerniaka, mięsaków i raka płuca [5, 6]. Dotychczas w pełni nie wyjaśniono przyczyn zwiększonej skłonności do występowania innych nowotworów u chorych z CLL. Duże znaczenie w tym przypadku wydaje się mieć upośledzenie funkcji układu immunologicznego w przebiegu samej choroby, być może również rolę odgrywa typ stosowanego leczenia [7, 8].

Możliwość wystąpienia drugiego nowotworu lub transformacji Richtera u chorego z CLL wymaga czujności diagnostycznej klinicysty. W pracy przedstawiono przebieg kliniczny oraz trudności diagnostyczno-terapeutyczne u chorego, u którego w 2 lata po rozpoznaniu CLL jednocześnie rozpoznano transformację w chłoniaka Hodgkina oraz niedrobnokomórkowego raka płuca.

Opis przypadku

Chorego w wieku 59 lat, obciążonego nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca oraz licznymi ogniskami niedokrwiennymi w mózgu, skierowano na Oddział Dzienny Kliniki Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku w celu dokonania diagnostyki leukocytozy, której towarzyszyły poty nocne i ogólne osłabienie. Wśród odchyleń w badaniu przedmiotowym stwierdzono uogólnione powiększenie wszystkich dostępnych badaniu grup węzłów chłonnych do około 2 cm, głównie szyjnych i pachowych bez powiększenia śledziony ani wątroby. W morfologii krwi z odchyleń obserwowano leukocytozę (85 G/l), trombocytopenię (98 G/l) oraz niedokrwistość (Hb ok. 10 g/dl). W rozmazie krwi obwodowej przeważały dojrzałe limfocyty, których immunofenotyp we wrześniu 2005 roku umożliwił rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej. W trepanobiopsji stwierdzono naciek komórek układu chłonnego (92%). Ze względu na IV stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji Raia rozpoczęto leczenie chlorambucylem, uzyskując poprawę stanu ogólnego z częściową remisją kliniczną (regresja zmian węzłowych o ponad 50%) i laboratoryjną (zmniejszenie leukocytozy do wartości 16,6 G/l, zmniejszenie limfocytozy do wartości 14,9 G/l, wzrost stężenia Hb do 13,3 g/dl i liczby płytek krwi do 123 G/l). Do końca 2006 roku stan ogólny pacjenta był dobry, zgłaszał on jedynie okresowo poty nocne, nie obserwowano infekcji i stanów podgorączkowych (poza incydentem zapalenia płuc w sierpniu 2006 roku — chorego leczono antybiotykami z dobrym efektem). Kontynuowano leczenie podtrzymujące chlorambucylem, którego dawkowanie modyfikowano w zależności od wyników badań laboratoryjnych w połączeniu z prednizonem w dawce 10 mg co drugi dzień.

W czasie kontrolnej wizyty w styczniu 2007 roku w badaniu przedmiotowym stwierdzono pojawienie się nowych pakietów węzłowych na szyi oraz nieznaczne powiększenie śledziony. Wyniki badań morfologii krwi były stabilne: utrzymywała się leukocytoza — 16,9 G/l z limfocytozą 13,18 G/l, przy prawidłowym stężeniu hemoglobiny (ok. 13–13,6 g/dl) i liczbie płytek krwi zbliżonej do dolnej granicy normy (131 G/l). Zdecydowano o intensyfikacji leczenia chlorambucylem (cykle 7-dniowe w dawce 0,3 mg/kg przez 7 dni z prednizonem w dawce 40 mg dziennie). Podczas kontrolnej wizyty miesiąc później obserwowano zmniejszenie wielkości węzłów chłonnych do 1,5 cm na szyi. W morfologii krwi obwodowej odnotowano zmniejszenie stężenia leukocytów do 10 G/l, a limfocytów do 6,7 G/l. Stwierdzono jednak pojawienie się obrzęku lewej kończyny dolnej, do którego po kilku dniach dołączyła się biegunka oraz gorączka do 39°C z dreszczami. Chorego hospitalizowano na oddziale wewnętrznym.

Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono odwodnienie, obwodowe powiększenie szyjnych węzłów chłonnych do 1,5 cm oraz obrzęk lewej dolnej kończyny. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń poza leukocytozą 14,82 G/l (limfocytoza 6,84 G/l), pozostałe parametry morfologii krwi były w normie, również stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) było prawidłowe. W wykonanym badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie uwidoczniono zmian zapalnych mięszu płucnego, jednak w prawym szczycie płuca odnotowano okrągły cień wielkości około 15 mm oraz policykliczną prawą wnękę płucną. Ocena radiologiczna uwzględniająca porównanie z poprzednimi zdjęciami radiologicznymi chorego wskazywała, że zmiana opisywana w szczycie płuca prawego odpowiada zmianie poswoistej, a poszerzenie wnęk płucnych wynika z choroby podstawowej. W badaniu dopplerowskim żył głębokich lewej kończyny dolnej wykazano zakrzepicę połowy dalszej żyły udowej, żyły podkolanowej oraz cechy zakrzepicy w żyłach strzałkowej na całej jej długości. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusz-

nej opisywano powiększenie węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz w miednicy małej, nie stwierdzając zmian w wątrobie i śledzionie. Po zastosowaniu leczenia przeciwwkrzepliwego oraz antybiotykoterapii uzyskano ustąpienie obrzęku lewej kończyny dolnej oraz poprawę stanu ogólnego.

W marcu 2007 roku powrócono do cyklicznego leczenia chlorambucylem oraz prednizonem. Chory otrzymał dwa kolejne cykle, jego stan ogólny pozostawał w tym czasie stabilny. W kwietniu pacjent zgłosił drętwienie prawej kończyny górnej, dolegliwości bólowe prawego barku, świąd skóry, utrzymywała się podwyższona ciepłota ciała, nasiliły się objawy ogólne oraz pojawiła się duszność, która była powodem przeprowadzenia dalszych badań diagnostycznych i późniejszej hospitalizacji na oddziale chorób płuc. W wykonanych badaniach dodatkowych (scyntygrafia płuc oraz tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej) stwierdzono obustronną zatorowość płucną, liczne powiększone węzły chłonne — szyjne, karkowe, podżuchwowe, nadobojczykowe, pachowe, śródpiersiowe, wnęki płuca, zaotrzewnowe i biodrowe. Ponadto w segmencie 2 prawego płuca stwierdzono nacieki mięszu płucnego o wymiarach 57 × 37 mm z cechami destrukcji żebra na tym poziomie. Wdrożenie antybiotykoterapii nie przynosiło poprawy stanu klinicznego. Wsunięto podejrzenie rozwoju zespołu Richtera. W celu potwierdzenia tego rozpoznania pobrano drogą mediastinoskopii węzły chłonne śródpiersia do badania histopatologicznego, na podstawie którego rozpoznano transformację do chłoniaka Hodgkina (HL, *Hogdkin lymphoma*) typu mieszanokomórkowego (MC, *mixed cellularity*): LCA(-), CD30(+), CD15 ogniskowo(+), CD20(-), CD3(-), CD23(-). W związku z dynamicznie narastającymi objawami klinicznymi podjęto decyzję o rozpoczęciu chemioterapii z zastosowaniem schematu ABVD, kontynuując diagnostykę guza szczytu płuca prawego w celu ustalenia, czy jego pojawienie się wiąże się z transformacją Richtera. Wynik biopsji cienkoigłowej pozwolił na ostateczne rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca (guz rowka górnego). Podjęto decyzję o kontynuowaniu leczenia schematem ABVD z planem radioterapii paliatywnej guza płuca, którą przeprowadzono bez powikłań. Chemioterapii ABVD nie udało się przeprowadzić z planowaną intensywnością dawki, odraczano kolejne podania z powodu neutropenii i małopłytkowości. Po czwartym cyklu wystąpiła gorączka neutropeniczna, wymagająca hospitalizacji. W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej stwierdzono częściową regresję HL, z progresją guza płuca. Chory zmarł w 6. miesiącu po rozpoznaniu transformacji i raka płuca z powodu niewydolności oddechowej w przebiegu masywnego zapalenia płuc.

Dyskusja

Podejrzenie wystąpienia transformacji Richtera u chorego z CLL wysuwa się zwykle na podstawie zaostrzenia przebiegu klinicznego choroby często z rozwojem oporności na dotychczasowe leczenie. Diagnostyka jest trudna, opiera się na dynamice objawów systemowych i miejscowych, wymaga w każdym przypadku weryfikacji za pomocą badania histopatologicznego. Terminu „zespół Richtera” użyli po raz pierwszy w 1964 roku Lortholary i wsp., definiując transformację CLL w chłoniaka z dużych komórek [9]. Zespół ten opisał już w 1928 roku Richter, który przedstawił przypadek szybko postępującej organomegalii u pacjenta z CLL [10]. Znacznie rzadziej, bo u 0,5% pacjentów z CLL dochodzi do transformacji w kierunku chłoniaka Hodgkina, co stanowi 15% zespołów Richtera [3, 11]. Nie istnieją jasne kryteria diagnostyczne, większość autorów uznaje konieczność wykonania badania histopatologicznego. Okres od rozpoznania CLL do wystąpienia transformacji jest zmienny i wynosi od kilku miesięcy do kilkunastu lat, z medianą 42–45 miesięcy [11, 12]. Zespół Richtera może wystąpić bez względu na dotychczasowy przebieg kliniczny CLL [13]. Etiologia zespołu Richtera nie jest do końca jasna, jako prawdopodobne wymienia się tu zakażenie wirusem Ebsteina-Barra (EBV, *Epstein-Barr virus*), defekty genetyczne komórek białaczkowych (np. trisomię 12 chromosomu oraz anomalie 11 chromosomu, mutacje genu supresorowego p53, utratę ekspresji genu p27, wzrost liczby kopii genu *C-MYC* oraz zmniejszenie ekspresji genu *A-MYB*). W piśmiennictwie istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące wpływu chemioterapeutyków na rozwój zespołu Richtera. Część autorów podaje związek stosowania fludarabiny ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego zespołu u leczonych pacjentów z powodu CLL [14, 15], inni negują taką zależność [13, 16, 17]. Ostatecznie jednak nie ma przekonujących dowodów, aby analogi puryn czy inne chemioterapeutyki zwiększały ryzyko wystąpienia zespołu Richtera [11]. W opisywanym przypadku nie wykonywano badań w kierunku EBV oraz badań genetycznych.

Rokowanie w zespole Richtera jest złe, według różnych badaczy pacjenci przeżywają średnio 2–5 miesięcy, co wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie [18]. Nieco lepsze jest rokowanie u chorych z transformacją w kierunku HL [11]. W analizie wielowariantowej 130 chorych z zespołem Richtera leczonych chemioterapią wielolekową z rituksymabem lub bez niego czynnikami korelującymi z lepszą odpowiedzią na leczenie były: liczba płytek krwi ≥ 100 G/L, stan ogólny 0–1, stężenie hemoglobiny wynoszące ponad 11 g/dl oraz stężenie β_2 -mikroglobuliny poniżej 6 mg/l [18]. Optymalny schemat leczenia jest trudny do określenia, ponieważ w piśmiennictwie najczęściej pojawiają się tylko opisy po-

jedynczych przypadków, uważa się jednak, że leczenie chorych z CLL z transformacją w chłoniaka Hodgkina nie powinno różnić się od terapii zalecanej w klasycznej postaci HL [19].

Występowanie drugiego nowotworu u chorych z CLL jest zjawiskiem powszechnie znanym [5, 11]. Najczęściej rozpoznaje się raka płuca (2% pacjentów z CLL) oraz nowotwory przewodu pokarmowego, mięsaki, czerniaka i inne nowotwory skóry [8, 11]. Rozpoznanie drugiego nowotworu w istotny sposób wpływa na rokowanie, gdyż to właśnie drugi nowotwór, a nie CLL jest wówczas najczęstszą przyczyną zgonów [20]. Dlatego też należy zwracać szczególną uwagę na pojawienie się objawów nietypowych dla przebiegu samej białaczki. Pewne trudności diagnostyczne mogą sprawiać objawy, które z pozoru mogą wiązać się z progresją choroby. U chorego w niniejszym przypadku pierwszym objawem mogącym sugerować współistnienie drugiego nowotworu była zakrzepica naczyń żylnych kończyn dolnych, która jest znanym rewelatorem chorób rozrostowych, oraz zespół bólowy prawego barku mogący sugerować guza Pancoasta. Również stwierdzona zmiana radiologiczna klatki piersiowej, oceniona jako zmiana poswoista, była najpewniej pierwszą oznaką rozwijającego się guza płuca.

Rokowanie chorych z CLL i drugim nowotworem zależy zwykle od efektów terapii tego ostatniego, stąd chorych takich nie powinno się *a priori* dyskwalifikować z leczenia. Przeciwnie — uważa się, że każdego chorego, o ile to możliwe, powinno się leczyć tak, jakby nie występowała równocześnie białaczka [21]. W piśmiennictwie rokowanie u chorych z CLL i rakiem płuca, których leczono operacyjnie zgodnie z zaleceniami dla stopnia zaawansowania raka płuca, jest porównywalne ze stwierdzanym u tak samo leczonych pacjentów tylko z rakiem płuca. Dyskwalifikacja z leczenia operacyjnego wynikająca ze stopnia zaawansowania raka płuca lub z powodu CLL wiązała się z gorszym rokowaniem [8]. W niniejszym przypadku chorego z powodu stanu ogólnego, miejscowego zaawansowania raka płuca i współistnienia transformacji Richtera nie zakwalifikowano do leczenia radykalnego. Zdecydowano jednak o rozpoczęciu paliatywnego leczenia chłoniaka Hodgkina ze względu na uciążliwe dla chorego objawy kliniczne.

Wnioski

Przedstawiony przypadek dowodzi, że chorzy z CLL wymagają od klinicysty wzmożonej czujności onkologicznej nie tylko ze względu na możliwość wystąpienia nietypowo przebiegającej transformacji Richtera, ale przede wszystkim ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu. Jego wczesne rozpo-

znanie, które w onkologii guzów litych ma podstawowe znaczenie dla efektów leczenia, jest kluczem do sukcesu terapeutycznego, możliwym również do osiągnięcia u chorych z CLL.

Piśmiennictwo

1. Maj S. Przewlekła białaczka limfatyczna. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2003; 441–448.
2. Robak T. Zespoły limfoproliferacyjne. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; 1513–1516.
3. Robak T., Szmigielska-Kapton A., Smolewski P. i wsp. Hodgkin's type of Richter's syndrome in familial chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine and cyclophosphamide. *Leuc. Lymphoma* 2003; 44: 859–866.
4. Tsimberidou A.M., Keating M.J. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005; 103: 216–228.
5. Greene M.H., Hoover R.N., Fraumeni J.F.Jr. Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia: a possible immunologic mechanism. *J. Natl. Cancer Inst* 1978. 61: 337–340.
6. Hisada M., Biggar R.J., Greene M.H., Fraumeni J.F.Jr., Travis L.B. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 1979–1981.
7. Jakó J., Szerafin L., Nagy P. Second cancers in hematologic malignancies (epidemiologic observations from a 20-year period). *Orv. Hetil.* 2005; 146: 461–469.
8. Parekh K., Rusch V., Kris M. The clinical course of lung carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1999; 86: 1720–1723.
9. Lortholary P., Boiron M., Ripault P., Levy J.P., Manus A., Bernard J. Chronic lymphoid leukemia secondary associated with a malignant reticulopathy: Richter's syndrome. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1964; 78: 621–644.
10. Richter M.N. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphocytic leukemia. *Am. J. Pathol.* 1928; 4: 285–292.
11. Robak T. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2004; 9: 387–400.
12. Alliot C., Tabuteau S., Desablens B. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome: complete remission of the both malignancies after 14 years. *Hematology* 2003; 8: 229–231.
13. Robertson L.E., Pugh W., O'Brien S. i wsp. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1985–1989.
14. Pocock C., Matutes E., Wotherspoon A., Cunningham D., Catovsky D. Fludarabine therapy may precipitate large cell transformation in chronic lymphocytic leukemia but not in follicular lymphoma. *Blood* 1998; 92: 429a, (abstract 1774).
15. Tabateau S., Garidi R., Fernandes J. i wsp. Fludarabine (FAMP) and risk of occurrence of Richter's syndrome among B-CLL. *Blood* 2000; 96: 295b, (abstract 5019).
16. Ansell S.M., Li C.Y., Lloyd R.V., Phylilly R.L. Epstein-Barr virus infection in Richter's transformation. *Am. J. Hematol.* 1999; 60: 99–104.
17. Cheson B.D., Vena D.A., Barrett J., Freidlin B. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphocytic leukemias. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2454–2460.
18. Tsimberidou A.M., O'Brien S., Khouri I. i wsp. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2343–2351.
19. Seymour J., Campbell J. Richter's syndrome. W: Cheson B.D. (red.). *Chronic lymphoid leukemias*. Marcel Dekker, New York 2001; 459–483.
20. Kyasa M.J., Hazlett L., Parrish R.S., Schichman S.A., Zent C.S. Veterans with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma have a markedly increased rate of second malignancy, which is the most common cause of death. *Leuc. Lymphoma* 2004; 45: 507–513.
21. Wiernik P.H. Second neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2004; 5: 215–223.