

# CHRONICKÁ LYMFATICKÁ LEUKÉMIE, NON-HODGINŮV LYMFOM A PLASMOCYTOM A ZHOUBNÉ NÁDORY

## CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN NON HODGKIN'S LYMPHOMA, PLASMOCYTOMA AND MALIGNANT TUMORS

CHURÝ Z., KLEINOVÁ J., ŠIROKÝ P., HEJLOVÁ N.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

**Souhrn:** Chronická lymfatická leukémie, non-Hodgkinův lymfom a plasmocytom a zhoubné nádory. Při vyšetření 56 nemocných z Masarykova onkologického ústavu s chronickou lymfatickou leukémií, non-Hodgkinovým lymfomem a plasmocytomem a maligními solidními nádory a pacientů z Národního onkologického registru pro jihomoravský region jsme nezjistili nápadnější sdružení těchto hematologických malignit se zhoubným nádorem ledviny, ale s nádory kožními, bronchu, gastrointestinálního aparátu, ženského prsu a gynekologických malignit. Vzhledem k jejich vyššímu podílu ve výskytu malignit lze jejich vyšší podíl mezi vícečetnými nádory považovat za přirozený. V souboru nemocných z MOÚ bylo vysoké zatížení alkylační chemoterapií a rodinný výskyt nádorů. Jako ochranu před dalšími nádory doporučujeme bedlivé rozvažování alkylační chemoterapie, nabádání k vystříhání se kouření, alkoholu, dietního zatížení, ultrafialového záření apod., zvláště v rodinách s nádorovou anamnézou.

**Klíčová slova:** chronická lymfatická leukémie, non-Hodgkinův lymfom, plasmocytom, zhoubné nádory

**Summary:** Chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, plasmocytoma and malignant tumors. The authors examined 56 patients with chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma and plasmocytoma and malignant solid tumors from Masaryk Memorial Cancer Institute and patients from the National cancer registry from southern Moravia. They did not find a meaningful relationship of this haematologic malignancies with kidney carcinoma, but did find a relationship with carcinoma of the skin, bronchus, gastrointestinal, breast and gynecological malignancies. Their higher incidence in multiple carcinomas can be taken as natural because of their higher proportion in incidence of all malignancies. The group of patients from Masaryk Memorial Cancer Institute assigned a high weight of alkylating chemotherapy and familiar incidence of tumors. As protection against secondary malignancies, the authors recommend careful choice of alkylating chemotherapy, and warn against smoking, alcohol consumption, diet load, UV radiation etc., especially in families with carcinoma anamnesis.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, plasmocytoma, malignant tumors

### Úvod

V poslední době nás zaujala publikace z Kalifornské univerzity (32). Od 1. 7. 1993 od 30. 6. 1995 ošetřovali 186 nemocných se zhoubným nádorem (ZN) ledviny a 405 s lymfoidními malignitami. U 8 nemocných pozorovali sdružení ZN ledviny s lymfoidními malignitami, byli to 4 nemocní, dva s chronickou lymfatickou leukémií (CLL) a po jednom ne-Hodgkinovým (NHL) a Hodgkinovým (MH) lymfomem, u nichž se jako druhý nádor objevil ZN ledviny. Dále to byli 4 nemocní se ZN ledviny, u nichž se jako druhý ZN prokázala Waldenströmova makroglobulinémie, NHL nebo 2x plasmocytom. Za 3/4 roku byly v témž časopise uveřejněny 3 dopisy (2, 24, 38), které ukazovaly na podobné zkušenosti u malého počtu nemocných. Také u našich nemocných jsme v posledních letech pozorovali dosti častý výskyt sekundárních CLL, NHL a plasmocytomu, a proto se je pokoušíme vyhodnotit ve vztahu ke ZN ledviny.

### Soubory nemocných

Zpracovali jsme dva soubory nemocných s dvou- nebo vícečetnými nádory, z nichž jeden byl CLL, NHL nebo plasmocytom.

I. Údaje ze zdravotnické dokumentace MOÚ,

II. Údaje z databáze Národního onkologického registru (NOR) jihomoravského regionu.

ad I. Soubor MOÚ

V letech 1988 do poloviny roku 1998 jsme v naší kartotéce

nalezli 56 nemocných, u nichž se objevily dvou- nebo vícečetné nádory, z nichž jeden byla CLL, NHL nebo plasmocytom. Ia. U 14 nemocných s NHL (7x), CLL (5x), 1x plasmocytom a 1x monoklonální gamapatie neurčeného významu IgAK (MGUS) jsme našli druhý solidní nádor.

Ib. Druhá skupina představuje 26 nemocných se solidními nádory, u nichž se jako druhý ZN prokázala CLL, NHL nebo plasmocytom.

Ic. U 14 nemocných jsme našli souběžné druhé nádory, které jsme diagnostikovali do jednoho roku od začátku onemocnění.

Id. 2 nemocné s CLL bylo možno zařadit do tzv. Richterova syndromu.

Ie. U dalších 2 nemocných, u 1 se ZN pyje, se po 20 letech objevila CLL a u nemocné se ZH prsu po 13 letech susp. NHL. Vyšetření však u nich jsme nemohli dokončit.

Všechny nemocné jsme vyšetřovali a léčili podle protokolů MOÚ s podrobným onkologickým, hematologickým a klinickým vyšetřením. U CLL jsme 1x vyšetřili průtokovým cytometrem (FCM), u solidních nádorů rovněž. Druhotné CLL, NHL nebo plasmocytomy jsme ověřili hematologicky, 24x histologicky a 4x FCM. Nemocné v souboru souběžných ZN a CLL, NHL nebo plasmocytom jsme vyšetřili hematologicky, 12x histologicky a 3x FCM.

ad II. Databáze NOR

Výskyt CLL, NHL a plasmocytomu v ČR lze zjistit např. ze

souhrmných publikací (14, 15, 48). Databáze NOR za jihomoravský region za léta 1976 až po nedokončený rok 1997 zahrnovala celkem 165 901 pacientů s 179 123 ZN. U 154 216 nemocných (93,48 %) se vyskytoval jediný nádor (celkem 152 979 ZN), u 11 685 pacientů (6,52 %) s celkem 26 144 ZN se jednalo o násobné malignity. Mezi 26 144 malignitami, charakterizovanými jako vícečetné, jsme zjistili 640 CLL, NHL a plasmocytomů (2,45 %).

Ia. Tato skupina představuje 152 sekundárních ZN, přičemž první byl CLL, druhá solidní nádor.

Ib. U 124 nemocných se solidním nádorem jako druhý ZN byla CLL.

Ic. U 116 nemocných první ZN byl NHL, druhý solidní nádor.

IId. U 158 nemocných se solidním nádorem druhý ZN byl NHL.

Ile. Dále to bylo 36 nemocných s plasmocytomem nebo jinou maligní gamapatií, u nichž se objevil jako druhý solidní nádor.

IIf. U 54 nemocných se solidním nádorem se vyvinul plasmocytom nebo méně často maligní gamapatie jiné povahy. Statistické vyhodnocení našich souborů jsme neprovedli, protože ve srovnání např. se soubory nemocných v USA jsou příliš malé.

## Výsledky

### I. Nemocní ze souboru MOU

Ia. V této skupině nemocných s CLL, NHL nebo plasmocytomem nebyl žádný nemocný se ZN ledviny, 28,5 % nemocných onemocnělo ZN rektosigmoidu, stejný počet ZN ženského prsu a ostatní ZN byly po jednom (tab. 1). U 3 nemocných této skupiny byly třetí nádory, u jednoho čtvrtý. Druhé nádory se objevily po alkylačních cytostaticích v 57,1 % a u dalších 21,4 % byla tato léčba kombinována se zářením (celkem u 78,5 %), průměrně za 8 let. U 42,8 % nemocných bylo rodinné zatížení nádory.

Ib. Ve skupině 26 nemocných se solidními nádory byl jen 1 nemocný se ZN ledviny (3,8 %, viz tab. 2), 5 pacientek mělo ZN mammy (19,2 %), 4 maligní melanom (15,3 %), podobně cervixu, 3 ZN kůže (11,5 %), 2 ZN vaječníku (7,6 %) a ostatní ZN po jednom pacientovi. U 14 nemocných jako druhý nádor byl NHL, u 10 CLL a u 2 plasmocytom. Druhé nádory měly latenci průměrně 11,1 roku. U 41leté nemocné se ZN ovaria byla za 2 roky po alkylační léčbě zjištěna čistá aplázie erytrocytů (anémie byla zjišťována již před projevením se nádorové nemoci) a za 1 rok NHL. U 26,9 % nemocných jsme léčili alkylační chemoterapií, jeden pacient současně radioterapií (3,8 %), tedy celkem 30,7 %. U stejného počtu nemocných bylo rodinné nádorové zatížení.

Ic. Ve skupině 14 nemocných se souběžnými nádory (během 1 roku) byl u 2 ZN ledviny NHL (14,2 %), ale u 4 pacientek (28,5 %) se ZN prsu 2x CLL a 2x NHL, u 2 nemocných s melanomem (14,2 %) CLL a další nemocí po 1 solidním nádoru spolu s CLL, NHL nebo plasmocytomem (tab. 3). U 2 nemocných byly další nádory – CLL + maligní melanom + basaliom (po 1 roce, histologické překvalifikování?) a druhá nemocná se ZN prsu + tlustého střeva + NHL. Pro jednoróční interval alkylační léčbu nehodnotíme, rodinná zátěž byla vysoká (50 %).

IId. U 2 nemocných s CLL po alkylační léčbě se po 3, resp. 5 letech při sekci diagnostikoval Richterův syndrom. Rodinná zátěž u nich nebyla.

Ile. Vícečetné nádory jsme pozorovali u 8 nemocných popisovaných skupin (tab. 4). Alkylační chemoterapie byla po prvním nádoru podávána u 37,5 % nemocných, rodinná zátěž byla vysoká (75 %).

IIf. V hodnocených skupinách (Ia, Ib, Id) byla alkylační chemoterapie podávána u 42,5 % nemocných, spolu s radioterapií u dalších 10 %. Rodinná zátěž byla v těchto skupinách celkem v 37,5 %.

### II. Nemocní z Národního onkologického registru

Ila. U 152 pacientů s CLL je pestrá paleta 36 různých nádorů. Nejvíce, přes 25 %, jsou kožní ZN, pak bronchu (přes 13 %),

pak tlustého střeva (přes 8 %) a ledviny a prsu (po 4 %) a 6 nemocných možno zařadit do Richterova syndromu (tab. 5). IIf. Tato skupina obsahuje 124 nemocných s 25 různými solidními nádory, u nichž se objevila CLL. Nejvíce (přes 50 %) je to ZN kůže, pak mamma (8 %), prostata (přes 6 %), bronchus (přes 4 %), tlustého střeva a močového měchýře (přes 3 %) a jen 1 nemocný se ZN ledviny (0,74 %) (tab. 6).

IIf. Ve skupině 116 nemocných s NHL se manifestovalo 34 různých sekundárních nádorů. Nejvíce ZN kůže (přes 21 %), bronchu (přes 10 %), prsu (7,76 %), tlustého střeva (skoro 7 %), žaludku (přes 5 %), ledviny, kožní melanom a močového měchýře po 4,4 % (tab. 7).

IIf. Ve skupině 158 solidních nádorů (32 různých) (tab. 8) jako sekundární malignita se objevuje NHL, a to hlavně u ZN kůže (přes 45 %), prsu (5,7 %), lymfatická leukémie, neodlišena od ALL (přes 5 %), ZN žaludku (4,4 %), bronchu a prostaty (po 3,8 %) a teprve pak ledviny (přes 3 %) (tab. 8).

IIf. U 36 % nemocných s plasmocytomem jsme našli 22 různých typů solidních nádorů: ZN pankreatu (11,1 %), ledviny, tlustého střeva a prsu (po 8,3 %) a kůže u 5,5 % nemocných (tab. 9).

IIf. U 54 nemocných se 17 různými typy solidních nádorů se objevuje plasmocytom jako druhá malignita, nejvíce u ZN kůže (přes 53 %), dále prsu (přes 9 %), rekta a dělohy (po 5,5 %), vaječníku (3,7 %) a v kohortě po jednom nemocném také ZN ledviny (1,8 %). Viz tab. 10.

## Diskuse

V našich souborech nemocných jsme nenalezli výrazné sdružení ZN ledviny s CLL, NHL nebo plasmocytomem. Také druhá pracovní skupina z našeho ústavu (36), která hodnotila druhé nádory u Hodgkinova lymfomu, mezi 42 sekundárními solidními nádory našla jen 1x ZN ledviny (2,3 %). V našich souborech převažuje ZN kůže, až na plasmocytom se sekundární malignitou, kde převažuje ZN pankreatu. Výskyt ZN kůže nepochybně souvisí i v naší zeměpisné oblasti se zvýšeným sluněním. Když tyto nemocné v našich souborech odečteme (jak je uvedeno i v některých velkých zahraničních souborech), převažuje ZN GIT, bronchu, prsu a prostaty, jistě v závislosti se škodlivinami zevního prostředí. Také rodinná zátěž nádorovými nemocemi je v našich souborech významná, hlavně u demonstrovovaných vícečetných nádorů. Velkou zátěž představuje alkylační léčba, i když to můžeme ukázat jen na malých souborech a nelze to demonstrovat z Národního onkologického registru. U 2 nemocných s CLL jsme po alkylační léčbě pozorovali terminální Richterův syndrom. Je popsán vzácně u CLL nebo u NHL s nízkým stupněm malignity (9, 2, 52) a studuje se u něj klonální identita (47).

Nishikubo (32, 33), hlavní autorka losangeleské skupiny, uvádí u lymfoidních malignit se ZN ledviny jako možné příčiny otokost a kouření (13, 37). Jejich nemocní byli běloši, bez profesionální zátěže, u 3 byla alkylační léčba, 2 vyšetření pacientů měli normální karyotyp. Asociace těchto dvou malignit nemůže být podle Nishikubo vysvětlena jen náhodou. Autorka cituje 2 publikace, v nichž bylo sdružení těchto dvou malignit (45, 46), a na základě jedné publikace (Sakai et. al. 32) uvádí o možném působení interleukinu-6, vznikajícího u ZN ledviny. Nishikubo (32) však necituje ani velké soubory nemocných z USA (3, 9, 16, 17, 22, 27, 29, 31, 41, 42, 51), v nichž není uváděna koincidence CLL, NHL nebo plasmocytomu se ZN ledviny, nebo jsou v nich uvedeny jen nevýznamné počty nemocných, převážně jeden. Již dříve v našem ústavu bylo nalezeno 12 druhých malignit u 226 chronických leukémií a nebyl mezi nimi uveden ZN ledviny (23). V letech 1970–83 Galajda a Donner (12) léčili 140 nemocných (59x MH, 31x NHL a 50 plasmocytomů) a pozorovali 19 druhých malignit (stat. nevýznamné): 2x ZN ledviny, 3x mammy, 1x bronchu, 1x penisu, 1x střeva a 1x AL. Nový soubor pražských autorů (52) ZN ledviny neuvádí. V naší starší literatuře jsou uváděny kasuistické druhé malignity, ne však ledviny;

**Tab. 1:** Údaje MOŮ – první nádor CLL, NHL, nebo plasmocytom, druhý nádor solidní

Počet	C18	C19–20	C25	C43	C49	C50	C56 bil.	C67
14	1	4	1	1	1	4	1	1
průměrný věk onemocnění	48	55,2	30	61	60	51	39	58
1. nádor	NHL	NHL 2x CLL 1x MGUS 1x	CLL	CLL	CLL	NHL 3x CLL 1x	NHL histioc.	C90
A-CHT	1	2x	–	1	–	2x	1	1
A-CHT + RT	–	1	–	–	1	1	–	–
RT	–	–	–	–	–	1	–	–
2. nádor za	3 roky	8,5 roku	18 let	3 roky	4 roky	10,5 roku	10 let	5 let
rodinná anamn.	–	3	–	–	–	2	1	–
žije	–	2	–	1	–	3	1	–

**Tab. 2:** Údaje MOŮ – první nádor solidní, druhý CLL, NHL, nebo plasmocytom

Počet	C16, 19	C32, 37	C43	C44	C50	C53, 56	C61	C62	C64	C80
26	2	2	4	3	5	6	1	1	1	1
průměrný věk onemocnění	58	44,5	56,2	57,6	52,6	48,8	51	19	67	41
A-CHT	–	1	1	–	2	2	–	1	–	–
RT	1	1	1	2	–	3	–	–	1	1
A-CHT + RT	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–
CHT	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2. nádor	CLL 2x	B-CLL 2x	CLL 2x NHL 2x	NHL 2x T-NHL 1x	CLL 2x NHL 2x C90 1x	NHL 4x CLL 2x	C90	NHL	NHL	NHL
za	5,5 roku	22 let	11,6 roku	14 let	7 let	11,6 roku	5 let	10 let	4 roky	21 let
rodinná anamn.	1	2	1	1	2	1	–	–	–	–
žije	1	1	3	2	4	3	1	–	–	–

**Tab. 3:** Údaje MOŮ – souběžně duplicity do jednoho roku

Počet	C09	C18	C43	C44	C49	C50	C56	C64	C67
14	1	1	2	1	1	4	1	2	1
průměrný věk	69	36	57	69	66	62,5	59	46	71
2. nádor	CLL	C90	CLL 2x	CLL	CLL 2x	CLL 2x NHL 2x	NHL	NHL 2x	CLL
3. nádor	–	–	C44	–	–	C18	–	–	–
A-CHT	1	1	1	1	–	–	1	–	–
A-CHT + RT	–	–	–	–	1	1	–	–	–
RT	–	–	–	–	–	1	–	–	1
rodinná anamn.	–	–	1	–	1	3	1	–	1
žije	1	1	1	1	–	2	1	1	1

**Tab. 4:** Údaje MOŮ – vícečetné nádory

	Věk	pohl.	1. nádor	léčba	2. nádor	léčba	3. nádor	4. nádor	léčba	5. nádor	rodinná anamn.
1.	30	M	CLL	–	C25 za 18 let	oper.	C23 za 6 let	–	–	–	–
2.	61	M	CLL	A-CHT	C43 za 3 roky	–	C44 1 rok	–	–	–	–
3.	53	Ž	CLL	A-CHT	C50 l.sín za 8 let	RT	C50 l.dx za 4 roky	–	–	–	+
4.	64	M	C43	oper. souběžně	CLL	–	C44 za 1 rok	–	–	–	+
5.	46	M	NHL	A-CHT+RT	C20 za 5 let	oper.	C43 za 13 let	–	–	–	+
6.	48	Ž	C43	oper.	C50 l.dx za 20 r.	RT	(D 25 za 1 r.)	CLL za 11 let	A-CHT	C50 l.sín za 2 roky	+
7.	56	Ž	C50	oper.	MPS s trombocytémií a AIHA	A-CHT	CLL za 1 rok	–	–	–	+
8.	61	Ž	C50	oper. Tamoxifen	C18 souběžně	oper.	NHL	–	–	–	+

**Tab. 5:** Údaje NOR – první nádor CLL, druhý solidní

Nádor	C03	C06	C07	C09	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C23	C24	C25	C26	C32	C34	C43	C44	C49
Počet	1	1	1	1	2	4	1	13	1	7	2	1	2	1	2	20	3	42	1
%	0.66	0.66	0.66	0.66	1.32	2.63	0.66	8.55	0.66	4.61	1.32	0.66	1.32	0.66	1.32	13.15	1.97	27.6	0.66

  

Nádor	C50	C53	C54	C56	C61	C64	C67	C69	C73	C76	C77	C81	C82	C83	C85	D04	D07	Σ
Počet	6	2	1	1	7	6	5	1	1	1	1	1	1	3	2	6	1	152
%	3.95	1.32	0.66	0.66	4.61	3.95	3.29	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66	1.97	1.32	3.95	0.66	100

Pozn.: 6 pacientů C82 – C85 možná zařadit do Richterova syndromu

**Tab.6:** Údaje NOR – první nádor solidní, druhý CLL

Nádor	C00	C04	C16	C18	C19	C20	C21	C32	C34	C43	C44	C49	C50
Počet	2	1	2	4	2	3	1	1	5	2	66	1	10
%	1.61	0.81	1.61	3.23	1.61	2.42	0.81	0.81	4.03	1.61	53.23	0.81	8.06

  

Nádor	C53	C54	C61	C64	C67	C68	C69	C78	C85	D01	D04	D06	Σ
Počet	2	1	8	1	4	1	1	1	1	1	2	1	124
%	1.61	0.81	6.45	0.81	3.23	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	1.61	0.81	100

**Tab. 7:** Údaje NOR – první nádor NHL, druhý solidní

Nádor	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C22	C23	C25	C26	C32	C33	C34	C43	C44	C46	C50
Počet	2	6	1	8	2	3	1	1	2	1	4	1	12	5	25	1	9
%	1.72	5.17	0.86	6.89	1.72	2.58	0.86	0.86	1.72	0.86	3.45	0.86	10.34	4.31	21.55	0.86	7.76

  

Nádor	C51	C53	C54	C56	C61	C64	C67	C73	C80	C81	C82	C83	C85	C91	D03	D07	D09	Σ
Počet	1	1	2	1	3	5	5	2	1	1	1	3	1	2	1	1	1	116
%	0.86	0.86	1.72	0.86	2.58	4.31	4.31	1.72	0.86	0.86	0.86	2.58	0.86	1.72	0.86	0.86	0.86	100

**Tab. 8:** Údaje NOR – první nádor solidní, druhý NHL

Nádor	C01	C05	C11	C16	C18	C19	C20	C25	C31	C32	C34	C40	C43	C44	C49	C50
Počet	1	1	1	7	3	2	2	1	1	3	6	1	2	72	1	9
%	0.63	0.63	0.63	4.43	1.89	1.26	1.26	0.63	0.63	1.89	3.79	0.63	1.26	45.25	0.63	5.69

  

Nádor	C53	C54	C56	C61	C62	C64	C67	C69	C73	C77	C78	C81	C91	C92	D04	D06	Σ
Počet	2	4	3	6	1	5	4	2	2	1	1	2	8	1	2	1	158
%	1.26	2.53	1.89	3.79	0.63	3.16	2.53	1.26	1.26	0.63	0.63	1.26	5.06	0.63	1.26	0.63	100

**Tab. 9:** Údaje NOR – první malignita plasmocytom, druhá solidní

Nádor	C01	C08	C16	C18	C19	C20	C24	C25	C34	C38	C43	C44
Počet	1	1	1	3	1	2	1	4	2	1	1	2
%	2.77	2.77	2.77	8.33	2.77	5.55	2.77	11.11	5.55	2.77	2.77	5.55

  

Nádor	C49	C50	C53	C54	C61	C62	C64	C67	C68	D06	Σ
Počet	2	3	1	1	1	1	3	2	1	1	36
%	5.55	8.33	2.77	2.77	2.77	2.77	8.33	5.55	2.77	2.77	100

**Tab. 10:** Údaje NOR – první nádor solidní, druhý plasmocytom

Nádor	C16	C18	C19	C20	C21	C32	C34	C37	C44	C47	C50	C54	C56	C63	C64	C67	D04	Σ
Počet	1	1	1	3	1	1	1	1	29	1	5	3	2	1	1	1	1	54
%	1.85	1.85	1.85	5.55	1.85	1.85	1.85	1.85	53.70	1.85	9.26	5.55	3.70	1.85	1.85	1.85	1.85	100

Svejšda druhé malignity u 2 CLL (žaludek ev. larynx – 43), vznik CLL po alkylační léčbě polycytemie (21) a současný výskyt CLL a ZN žaludku (34).

Incidence NHL se v posledních letech nápadně zvyšuje (26, 50), v USA ročně o 3–4 %, rychleji než jiné ZN, s výjimkou kožního melanomu a ZN plic u žen. Je to patrné také v Dánsku a Velké Británii (50). Rovněž incidence plasmocytomu se zvyšuje, např. u černochů v USA (50) a ve Velké Británii (49). Předpokládáme, že také incidence sekundárních CLL a NHL se bude zvyšovat, neboť vznikají také iatrogeně. Tak např. alkylační chemoterapie, ev. spolu s radioterapií, u déle přežívajících nebo vyléčených MH může způsobit následnou ANLL (10, 18, 40, 45 a další), což jsme také pozorovali (36). Přehledně to rozebírají autoři z Bethesby (39) a uzavírají: „Sekundární leukémie jsou ironickým a tragickým následkem pokroku v léčbě jiných ZN a pravděpodobně se zvýšila jejich frekvence, tak jako se rovněž zvýšil úspěch cytotoxických léčebných postupů solidních nádorů a jiných hematologických malignit.“ Uvádí se, že to jsou vždy následné ANLL, ojediněle však byly uveřejněny i ALL (11). Nejnověji italská pracovní skupina přednesla (35) soubor 200 sekundárních AL, z čehož bylo 21 ALL.

Leukemogenitě, jak je dobře známo, působí ionizující záření, iatrogení, profesionální nebo po výbuších AB. Uvádí se, že nikdy nevzniká CLL nebo MH, ale AL, CML nebo plasmocytom (8, 10, 18, 25, 26). Také nebylo prokázáno zvýšené riziko leukémií po RT u ZN prsu (7), ale při současné adjuvantní CHT ano (19). Toto apodiktické tvrzení vypadá velmi svůdně, ale nesmíme zapomenout na Hérakleitovo „Panta rhei“. Kilen (26) upozornil na to, že naše populace není stejná jako populace předcházející. Změnila se např. imunologická situace (vymýcení varioly, značná redukce incidence příušnic a dětské obrny). Také se masivně zvýšila narkomanie (alespoň v USA), působící imunosupresivně. Podobně působí vrozené imunosupresivní syndromy (26), ale i získané při infekci HIV, při imunosupresivní léčbě při transplantacích, u četných nehematologických, onkologických a onkohematologických nemocí (44). Při imunosupresi jako kofaktor vzniku NHL působí EBV (26). Také další mikroorganismy (HLTV, Helicobacter pylori) se mohou uplatňovat v genezi NHL. Riziko zvýšeného výskytu NHL se popisovalo i po odstranění lymfatické tkáně sleziny, tonzil a apendixu (4, 28, 30).

Do komplexu životního prostředí (1) patří rovněž další faktory a vlivy. Mezi zevní činitele (26) patří pesticidy (6), herbicidy, organofosfátové insekticidy, rozpustidla nejen benzénová a formalinová, také barviva na vlasy, oleje a mazadla a další. Zvýšené ohrožení NHL jsou proto farmáři, pracovníci se dřevem a v rafinériích, obchodníci s obilím, ale také chemici,

anesteziologové a patologové (26). To vše ale nevysvětluje hrozící zvyšování incidence NHL. Jen malý podíl na zvyšování incidence NHL hraje řazení CLL do lymfocytárního lymfomu (26); také v našem ústavu.

Zvýšená incidence ZN (kolorektálních, GIT, průdušek a plic, prsu, děložního čípku a ženského pohlavního ústrojí) byla významně vyšší v silně narušeném životním prostředí (také Brno-město v letech 1983–87) než v prostředí vyhovujícím (1). Do životního prostředí patří také geografické, geologické, geochemické a klimatické podmínky. Značné geografické rozdíly, jak známo, pozorujeme u Burkittova lymfomu, ale také u CLL: velmi častá forma ZN v západních zemích, více u mužů a v pokročilejším věku, v USA častěji u bělochů než u černochů, více u potomků židovské populace z Ruska a východní Evropy a je málo obvyklá v asijské populaci (26, 27, 50). Také plasmocytom je častější u černochů v USA než u bělochů a méně častý v Polsku, Rumunsku, Číně, v některých oblastech Afriky a Jižní Ameriky a v Japonsku (50). Srovnávání souborů z odlehlých geografických oblastí může být proto někdy ošidné.

Také stravovací zvyklosti ovlivňují etiopatogenezi ZN (1, 26). Alkoholismus se může uplatnit při vzniku nádorů orálních, faryngeálních, laryngeálních, ezofageálních a jaterních (5), ale snad i u NHL (26).

Ze samotné podstaty nádorových registrů vyplývá, že pro účely naší studie nejsou dostatečně podrobné, nelze z nich např. vysledovat přesné údaje o předcházející chemoterapii. Ve srovnání s některými problémy zahraničních registrů, např. (50) nerozlišování akutních a chronických leukémií, jsou údaje NOR poměrně kvalitní. Případné nesrovnalosti jsou dány zpravidla absencí histopatologického nálezu v případech, kdy je diagnóza založena pouze na cytologickém vyšetření. Také některé soubory nemocných si pacienti vymezují, např. jen na muže nebo na ty, s nimiž se lze domluvit anglicky nebo španělsky (26).

## Závěr

V souboru 56 nádorových nemocných z MOÚ a pacientů z Národního onkologického registru pro JM region jsme nenalezli nápadnější sdružení CLL, NHL nebo plasmocytomu se ZN ledviny. I v malém souboru 56 nemocných jsme zaznamenali vysoké zatížení alkylační chemoterapií (prům. u 42,5 % nemocných) a značné rodinné zatížení nádory (prům. 37,5 %). Nádorové pacienty je proto potřebné chránit proti dalším nádorům: bedlivě rozvažovat alkylační chemoterapii a nabádat je k vystříhání se zevním škodlivinám, jako je alkohol, kouření, nevhodná strava, ultrafialové záření apod. Zvláště opatrní musíme být u nemocných z nádorových rodin.

## Literatura

1. Augustin I.: Zamyšlení k problematice maligních nádorů a vnitřního prostředí. *Klin. onkol.* 5/2: 35–38, 1992.
2. Barista L.: An association between renal cell carcinoma and lymphoid malignancies: A case series of eight patients. *Cancer* 80/5: 1004–1005, Letter.
3. Berg J. W.: The incidence of multiple primary cancers. I. Development of further cancers in patients with lymphoma, leukemias and myeloma. *J. Natl. Cancer Inst.* 38/5: 741–752, 1967.
4. Bierman H. R.: Human appendix and neoplasia. *Cancer* 21/9: 109–118, 1968.
5. Blot W. J.: Alcohol and cancer. *Cancer Res. (Suppl.)* 52: 2119–2123, 1992.
6. Brown L. M., Blair A., Gibson R. et al.: Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.* 50/20: 6585–6591, 1990.
7. Curtis R. E., Boice J. D., Stovall M. et al.: Leukemia risk following radiotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 7/1: 21–29, 1989.
8. Darby S. C., Doll R., Gill S. K. et al.: Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Brit. J. Cancer* 55/2: 179–190, 1987.
9. Davis J. W., Weiss N. J., Armstrong B. K.: Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Natl. Cancer Inst.* 78/1: 91–94, 1987.
10. DeVita V. T. Jr., Hellman S., Rosenberg S. A. (Ed.): *Cancer principles and practice of oncology*. 4th Ed. J. B. Lippincott Philadelphia 1993.
11. Eridani S., Parry H., Glass V. et al.: Acute lymphoblastic leukemia super-vening in a case of chronic lymphocytic leukemia after continuous 3-years treatment with chlorambucil. *Cancer* 54/4: 397–400, 1984.
12. Galajda P., Donner L.: Vplyv alkylačných cytostatik na vznik druhotných zhubných nádorov. *Vnitř. lék.* 30/8: 756–763, 1984.
13. Garfinkel L., Boffeta P.: Association between smoking and leukemia in two American cancer society prospective study. *Cancer* 65/12: 2356–2360, 1990.
14. Geryk E., Jechová M., Šikula P., Široký P. et al.: Vývoj incidence zhubných nádorů v ČR 1977–1991, II. díl, MOÚ Brno, 1997.
15. Geryk E., Kolcová V., Navrátilová M., Široký P. et al.: Zhubné novotvary jižní Moravy – rok 1997 – předběžné údaje. MOÚ Brno, 1998.
16. Green M. H., Hoover R. N., Fraumeni J. F. et al.: Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia: A possible immunologic mechanism. *J. Natl. Cancer Inst.* 61/2: 337–340, 1978.



17. Gunz F. W., Angus H. B.: Leukemia and cancer in the same patients. *Cancer* 18/2: 145-152, 1965.
18. Haas J. F., Kittelmann B., Mehnert W. H. et. al.: Risk of leukemia in ovarian tumour and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Brit. J. Cancer* 55/2: 213-218, 1987.
19. Hahn P., Nelson N., Baral E.: Leukemia in patients with breast cancer following adjuvant chemotherapy and/or postoperative radiation therapy. *Acta oncol.* 33/6: 599-602, 1994.
20. Jelić S., Jovanović V., Milonović N. et. al.: Richter syndrome with emphasis on large-cell non-Hodgkin's lymphoma in previously unrecognized subclinical chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasma* 44/1: 63-68, 1997.
21. Klenner P., Bočanová M.: Neobvyklý případ prvotní polycytemie s následnou vlekou lymfadenosou. *Vnitř. lékař.* 19/5: 487-491, 1973.
22. Kobayashi Y., Arimoto H., Watanabe S.: Second malignant lymphomas and leukemias in the National cancer center from 1962-1987. *Jpn. J. Cancer Res.* 81/6-7: 570-577, 1990.
23. Kolář V.: Chronické leukémie (Zkušenosti u 226 nemocných). *Vnitř. lékař.* 6/9: 972-979, 1960.
24. Kurtz J. E., Malois-el F., Oberling F.: Letter. *Cancer* 80/5: 1005, 1997.
25. Kyle R. A.: Current concepts on monoclonal gammopathies. *Austr. N.Z. J. Med.* 22: 291-302, 1992.
26. Levine P. H., Hoover R. N. (Ed.): The emerging epidemic of non-Hodgkin's lymphoma: Current knowledge regarding etiological factors. *Cancer Res. (Suppl.)* 52/19: 5425-5574, 1992.
27. Magrath I. (Ed): The non-Hodgkin's lymphomas. Williams and Wilkins Baltimore 1990.
28. Møllekjær L., Olsen H., Linet M. S. et. al.: Cancer risk after splenectomy. *Cancer* 75/2: 577-583, 1995.
29. Molica S., Alberti A.: Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: Analysis of incidence as a function of the length of follow-up. *Hematol.* 74/5: 481-485, 1989.
30. Mueller N., Swanson G. M., Hsieh Ch. Ch. et. al.: Tonsillectomy and Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 78/1: 1-5, 1987.
31. Musa O., Mohareb F., Ernst P. et. al.: Clinical characterization of 166 patients with chronic lymphocytic leukemia evaluated at a single institution over 20 years. *Blood* 90/10, Suppl. 1/2: 301b, 1997.
32. Nishikubo C. Y., Kunkel L. A., Figlin R. et. al.: An association between renal cell carcinoma and lymphoid malignancies: A case series of eight patients. *Cancer* 78/11: 2424-2426, 1996.
33. Nishikubo C. Y.: Author reply. *Letter, Cancer* 80/5: 1004-5, 1997.
34. Novák B., Šneć J.: Současný výskyt lymfatické leukémie a rakoviny žaludku. *Vnitř. lékař.* 7/5: 557-560, 1961.
35. Pagane L., Pulsoni A., Martino B. et. al.: Adult acute lymphoblastic leukemia following a previous neoplastic malignancy. *Blood* 90/10, Suppl. 1 (part 1): 749, 1997.
36. Petráčková K., Hájek P., Koukalová H. et. al.: Sekundární malignity u nemocných s M. Hodgkin - Zkušenosti MOU. XXII. BOD 1998.
37. Pleško I.: Epidemiologické poznatky a jeho východiska prevence zhubných nádorů. *Klin. onkol.* 4/4: 102-107, 1991.
38. Shan I. A., Haddad F. S., Gani O. S. et. al.: Letter. *Cancer* 80/5: 1005-1006, 1997.
39. Smith M. A., McCaffrey R. P., Karp J. E.: The secondary leukemias: Challenges and research directions. *J. Natl. Cancer Inst.* 88/7: 407-418, 1996.
40. Solal-Féligny R., Reyes F., Brousse N. et. al.: Non-Hodgkin's lymphomas. Manson London 1993.
41. Stacher A., Böhmel J.: Über die Reaktion von lymphatischen Leukämie bzw. Reaktionen zu Malignomen. *Wien. klin. Wschr.* 78/38: 633-636, 1966.
42. Stavraky K. M., Watson T. A., White D. F. et. al.: Chronic lymphocytic leukemia and subsequent cancer in the same patient. *Cancer* 26/2: 410-414, 1970.
43. Švejdla J.: Dva případy lymfatické leukemie a karcinomu. *Čas. lékař. čes.* 81/51: 1372-1373, 1942.
44. Tossing G.: Immunodeficiency and its relation to lymphoid and other malignancies. *Ann. Hemat.* 73: 163-167, 1996.
45. Travis L. B., Curtis R. E., Boice J. D. Jr. et. al.: Second cancers following non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 67/7: 2002-9, 1991.
46. Travis L. B., Curtis R. E., Gitmelius B. et. al.: Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 85: 1932-1937, 1993.
47. Trawek S. T., Jane L., Johnson R. M. et. al.: High-grade transformation of chronic lymphocytic leukemia and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Amer. J. Clin. Path.* 100/5: 519-526, 1993.
48. Ústav zdravotnických informací a statistiky: Novotvary 1994 ČR. ÚZIS Praha 1998.
49. Velez R., Beral V., Cuzick J.: Increasing trends of multiple myeloma mortality in England and Wales, 1950-1979: Are the changes real? *J. Natl. Cancer Inst.* 69/2: 387-392, 1982.
50. Vineis P. et. al.: Incidence and time trends for lymphomas, leukemias and myelomas. *Leuk. Res.* 20/4: 285-290, 1996.
51. Weinreb S., Saif M., Reyes P. et. al.: Second malignancies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 90/10 (Suppl. 1/2): 304b, 1997.
52. Zámečník J., Konopáček B., Kvěch J. et. al.: Duplicitní nádory u maligních lymfomů. XXII. BOD. Abstr. 49, 1998.