

Limfomul hepatic primar Tumora rară de la interfața hepato- / hemato-oncologiei



Autor:

Dr. Dorina-Monica PÂRVA

• Medic hematolog
• Centrul Medical Țuculanu Timișoara
Tel.: 0735.16.54.97
www.gastroenterologia.ro

Colaborarea între gastroenterolog/hepatolog și hematolog este esențială pentru diagnosticarea și tratarea pacientului cu limfom hepatic primar în perioadă optim-terapeutică.

Etiopatogeneză

O primă etapă a dezvoltării limfomului hepatic primar o reprezintă stimularea antigenelor în urma infecțiilor virale. În cazul limfomului hepatic primar anumiți virusi sunt dovediți că joacă un rol important de cauzalitate/predispoziție externă.

Infecția cronică cu virusurile hepatice B și/sau C a fost corelată cu un risc crescut de apariție a limfomului hepatic de linie B dar și alți virusi sunt implicați.

Factori implicați în oncogeneza limfomului hepatic primar (limfomageneza hepatică)

Virusuri	Virusul hepatitei B Virusul hepatitei C Virusul imunodeficienței umane Virusul Epstein-Barr Virusul citomegalic
Radiații	
Substanțe chimice	Solvenți organici Compuși organo-fosforici

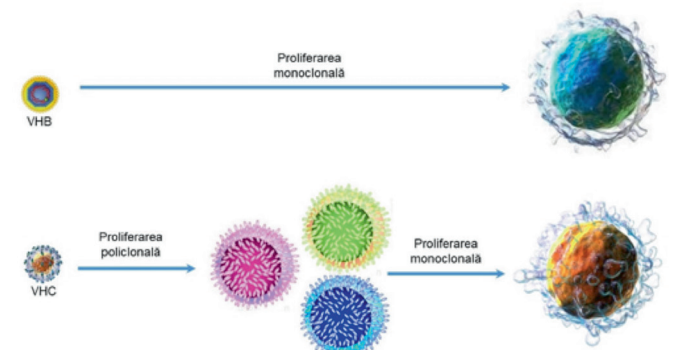
Limfoamele non-Hodgkin formează un grup de neoplazii extrem de eterogen sub aspect biologic și histologic, cu origine în sistemul limfoid, interesând atât ganglionii limfatici, splina, măduva osoasă, dar și orice organ care conține țesut limfatic.

Deși ficatul conține țesut limfoid, factorii gazdă creează un mediu sărac și neprielnic pentru dezvoltarea unui limfom. Ca organ, ficatul poate fi implicat în răspândirea limfomului, însă foarte rar este locația inițială a limfomului. Astfel, deși afectarea secundară a ficatului de către limfom este relativ frecventă, limfomul hepatic primar reprezintă doar aproximativ 0,015% din totalitatea cazurilor de limfom non-Hodgkin.

Definiție

Limfomul hepatic primar este limitat la nivelul ficatului sau poate reprezenta afectare majoră, însă în prima fază fără afectare extra-hepatică (ganglioni limfatici, splină, alte structuri limfoide).

Limfomul hepatic = limfom non-Hodgkin cu celule B



Expunerea la radiații, solvenți organici, ierbicide are o însemnătate în limfomageneză, care este un proces complex, pornind de la o proliferare policlonală stimulată de anumiți antigeni externi (virusurile hepatice) sau autoantigeni. În cadrul acestor clone celulare stimulate apar subclonele cu mutații la nivelul oncogenelor implicate în creșterea și diferențierea celulară. Subclonele mutante dobândesc treptat avantaje de creștere față de clonele normale și își continuă dezvoltarea autonomă, fără a mai ține cont de prezența sau absența stimulării antigenice inițiale.

Tablou clinic

Cea mai mare parte a pacienților cu limfom hepatic primar prezintă o vagă și comună simptomatologie, cum ar fi disconfort abdominal, fatigabilitate, greață, uneori chiar vomă,

Hepatomegalia poate fi inexistentă, moderată sau severă.

Datorită disfuncției hepatice și a hipertensiunii portale poate să apară și splenomegalia congestivă. În fața unui tablou clinic necaracteristic pentru un diagnostic țintit, medicului îi este uneori dificil să identifice corect boala, având în vedere multiplele similitudini cu alte leziuni hepatice, precum carcinomul hepatocelular, boala hepatică metastatică, chistul hidatic, adenomul, hemangiomul sau abcesul hepatic.

Diagnostic

Markerii biologici și tumorali pot sprijini practicantul spre o corectă diferențiere a tumorii între o boală hepatică primară sau metastatică: antigen HBs, anticorpi anti-HCV, anticorpi anti-Epstein Barr, anticorpi anti-HIV₁ și HIV₂, VSH, PCR, LDH seric, β₂-microglobulină serică, α-fetoproteină, antigen carcinoembriionar, antigen CA 19-9 și CA-125.

Testele funcționale hepatice sunt uneori alterate, în special în stadiile avansate, când există un infiltrat limfomatos hepatic.

Pentru ca hepatologul să diferențieze și mai bine diagnosticul pacientului, **imagistica** oferă informații suplimentare de valoare. Scanarea CT identifică leziunile hepatice și contribuie la identificarea cirozei hepatice coexistente și a implicării organelor extrahepatice. Spre deosebire de carcinomul hepatocelular, care prezintă îmbunătățirea fazei arteriale, precum și porto-venoase și întârzieri, în limfomul hepatic poate apare doar îmbunătățirea fazei arteriale. Zonele afectate sunt în mare parte hipodense, cu arii eterogene, ceea ce sugerează infarctul tumoral sau/și necroza în cadrul leziunii. RMN-ul înfățișează limfomul hepatic primar cu semnal hipointens în faza hepato-biliară, cu restricție a semnalului.

Pe baza infiltrării ficatului observată la explorările imagistice, limfomul hepatic primar poate fi multinodular (mai mult de jumătate din cazuri), uninodular sau difuz (foarte rar).

Principala investigație diagnostică este **biopsia de organ**, efectuată sub ghidaj ecografic cu ac subțire. Examenul morfologic al biopsiei relevă prezența unor infiltrate limfoide anarhice, care înlocuiesc structurile normale ale ficatului.

Difuz cu celule mari B*	Cu celule mici B	Cu celule B de zonă marginală
Folicular	Limfom non-Hodgkin	Burkitt
Cu celule T		Alte forme

*-Cea mai cunoscută formă

Forme histopatologice de limfom hepatic primar

Caracteristicile histopatologice ale limfomului cu celule B mari difuze, care este cel mai frecvent întâlnit la forma hepatică primară, sunt celulele mari și atipice, mitotic-active din peretele masei, cu citoplasmă palidă până la limpede și membrane celulare vagi, asociate cu resturi necrotice granulare și eozinofile. Nucleii sunt mari, cu cromatină condensată sau deschisă, cu nucleoli proeminenți.

Tumora poate fi în mod eronat diagnosticată ca fiind carcinom hepatic slab diferențiat sau carcinom hepatocelular.

Imunofenotipizarea completează diagnosticul morfopatologic, fiind esențială pentru o încadrare cât mai precisă a subtipurilor limfom.

Markerii imunofenotipici cei mai utilizați în caz de limfom hepatic

Markeri tipici pentru limfomul non-Hodgkin cu celule B	CD ₁₉ , CD ₂₀ , CD ₂₂ , CD ₂₃ , CD ₇₉ , BCL ₂ , ciclina D ₁
Markeri imunofenotipici de linie celulară T	CD ₂ , CD ₃ , CD ₇ , CD ₄ , CD ₈ , TdT
Markeri de activare	CD ₃₀ , CD ₂₅
Markeri de proliferare	Ki-67
Markeri de clonalitate	Lațuri ușoare ale imunoglobulinelor

Biopsia osteo-medulară este obligatorie pentru evidențierea gradului de extindere al unui eventual infiltrat medular limfomatos. Infiltrarea medulară în momentul diagnosticului este un indice de boală avansată și este mai frecventă în limfoamele indolente.

Tratament

Conduita terapeutică, de regulă, constă în rezecția chirurgicală a tumorii, urmată de chimioterapie, cu scopul obținerii remisiunii complete.

Postoperator, rolul hematologului este important în adaptarea tratamentului chimioterapic în funcție de tipul histologic, dar și de factorii de risc.

Schemele de tratament combină polichimioterapia în asociere cu anticorpii monoclonali (de regulă, anti CD₂₀).

Cele mai utilizate scheme de chimioterapie utilizate

R-CHOP	Rituximab, Ciclofosamidă, Doxorubicină, Vincristin, Prednison
R-CVP	Rituximab, Ciclofosamidă, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexametazonă, Citarabină, Cisplatin

Evoluție

Prognosticul și răspunsul la tratament depind mult de mărimea tumorii, de stadializare și comorbidități.

Scorul prognostic IPI se adresează în special limfomului difuz cu celule mari B, luând în considerare mai mulți parametri cu impact prognostic negativ.

Complicațiile pe care pacienții cu limfom hepatic primar le pot dezvolta sunt: insuficiența hepatică acută, sângerarea tumorală, fenomenele de compresiune, răspândirea spre alți ganglioni limfatici loco-regionali, infiltrația difuză cu suferință de organ a organelor extra-limfatice.