

CANCERUL CUTANAT ASOCIAT BOLILOR HEMATOLOGICE MALIGNNE – DOUĂ CAZURI CLINICE

SKIN CANCER ASSOCIATED TO MALIGNANT HAEMATOLOGICAL DISEASES – TWO CLINICAL CASES

ALEXANDRA GEORGIANA BOCÎRNEA*, VIRGIL PĂTRAȘCU**

Rezumat

Bolile hematologice maligne cuprind o serie de condiții patologice heterogene ce constau în proliferarea neoplazică a celulelor măduvei osoase și sistemului limfatic. Aproximativ 250.000 de persoane sunt diagnosticate cu leucemie în fiecare an în lume, reprezentând 2,5% din cazurile de cancer.

Cancerle cutanate reprezintă aprox. 20% din cazurile noi de neoplazii maligne. Incidența cancerului cutanat în România, este de aprox. 10 la 100.000 locuitori.

Caz clinic I. Pacient în vârstă de 77 ani, cunoscut cu LMNH limfocitic difuz stadiul IV B din anul 2008, se spitalizează pentru două formațiuni tumorale situate la nivelul feței. Rezultatul examenului HP a fost de structură microscopică de carcinom mixt și structură microscopică de keratoză seboreică tipul hiperkeratozic. Pacientul prezenta și multiple papule eritemato-violacee acoperite de cruste hematice intens pruriginoase la nivelul membrelor inferioare.

Caz clinic II. Pacientă în vârstă de 73 ani, cunoscută cu Neoplasm mieloproliferativ mielodisplazic neclasificabil, din anul 2013, se spitalizează pentru o formațiune tumorală situată la nivelul unghiului intern al ochiului drept. Rezultatul examenului HP a fost structură microscopică de carcinom bazocelular adenoid.

Pacienții cu boli hematologice sunt mult mai susceptibili de a dezvolta tumori maligne secundare, cancerul de piele fiind cel mai frecvent. Acesta demonstrează agresivitate crescută la pacienții cu boli hematologice și este asociat cu rate mai mari de recidivă, risc crescut de metastaze regionale și chiar deces.

Summary

Malignant haematological diseases comprise a series of heterogenous pathological conditions that consist in the neoplastic proliferation of the bone marrow and lymphatic system cells. Every year, about 250.000 persons are diagnosed with leukemia all over the world, representing 2.5% of cancer cases.

Skin cancers represent about 20% of the new cases of malignant neoplasias. The incidence of skin cancer in Romania is about 10 in 100,000 inhabitants.

Clinical case I. A 77-year old patient, known with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) stage 4 B since 2008, is admitted to hospital for two tumor formations at face level. The result of the HP examination was a microscopic structure of mixt carcinoma and of seborrheic keratosis hyperkeratotic type. The patient also presented multiple eritemato-violaceous papules covered by intensely pruriginous haematic scalls in the lower limbs.

Clinical case II. A 73-year old female patient, known with myelodysplastic myeloproliferative, unclassifiable neoplasm since 2013, is hospitalized for a tumor formation situated in the right eye angle. The result of the HP examination was a microscopic structure of adenoid basal cell carcinoma.

The patients with blood diseases are much more susceptible to develop secondary malignant tumors, skin cancer being the most frequent one. This fact shows a high severity in the patients with blood diseases and it is associated to higher rates of relapse, a high risk for regional metastases and even death.

* Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova / Clinic of Dermatology, Emergency Clinical Hospital of Craiova.

** U.M.F Craiova / University of Medicine and Pharmacy, Craiova.

Diferitele modalități terapeutice utilizate pentru tratarea bolilor hematologice maligne ar putea accentua în continuare imunosupresia prin epuizarea sistemului imunitar, favorizând astfel apariția celei de-a doua neoplazii (cancer cutanat).

Cuvinte cheie: carcinom bazocelular, boli hematologice maligne, imunosupresie.

Intrat în redacție: 9.07.2015

Acceptat: 14.08.2015

The various therapeutical methods used for the treatment of malignant blood diseases may continue to exacerbate immunodepression through the immune system depletion, thus favouring the emergence of a second neoplasia (skin cancer).

Keywords: basal cell carcinoma, malignant haematological diseases, immunosuppression.

Received: 9.07.2015

Accepted: 14.08.2015

Bolile hematologice maligne cuprind o serie de condiții patologice heterogene ce constau în proliferarea neoplazică a celulelor măduvei osoase și sistemului limfatic. Aproximativ 250.000 de persoane sunt diagnosticate cu leucemie în fiecare an în lume, reprezentând 2,5% din cazurile de cancer.

Cancerle cutanate reprezintă aproximativ 20% din cazurile noi de neoplazii maligne. Incidența cancerului cutanat în România, este de aproximativ 10 la 100.000 locuitori.[1]

Caz clinic I

Pacient în vârstă de 77 ani din mediul rural, se spitalizează pentru o formațiune tumorală globuloasă, roșietică, de 0,5 cm cu telangiectazii pe suprafață, situată la nivelul piramidei nazale (Fig. 1) și pentru o formațiune keratozică, cu bază mică de implantare și aspect clinic de corn cutanat în miniatură situată suborbital drept (Fig. 2). Pacientul prezenta și multiple papule eritemato-violacee acoperite de cruste hematice intens pruriginoase la nivelul membrelor inferioare (Fig. 3).

Din *antecedentele personale patologice* reținem: Limfom malign non-Hodgkin limfocitic difuz stadiu IV B (LMNH) din 2008, HTA primară grad 3 din 2007, Cardiopatie ischemică cronică dureroasă, Adenom de prostată din 2011, Hernie inghinală corectată chirurgical în 1984 și sechele de TBC pulmonar.

Condițiile de viață și muncă au relevat expunerea cronică la soare și expunerea în mediu cu toxice.

Medicația de fond: Perindopril 10 mg 1cp/zi (1-0-0), Clorhidrat de oxibutină 5 mg (Driptane) 1cp/zi (0-0-1) și Tamsulosin 0.4 mg (Tamsol) 1cp/zi (0-0-1).

Malignant haematological diseases comprise a series of heterogenous pathological conditions that consist in the neoplastic proliferation of the bone marrow and lymphatic system cells. Every year, about 250.000 persons are diagnosed with leukemia all over the world, representing 2.5% of cancer cases.

Skin cancers represent about 20% of the new cases of malignant neoplasias. The incidence of skin cancer in Romania is about 10 in 100,000 inhabitants.[1]

Clinical Case I

A 77- year old patient, from the rural area, is admitted to hospital for a red, globular tumor formation, of 0.5 cm, with surface telangiectasies, situated at nasal pyramid (Fig. 1) and also for a keratotic formation, with small implantation basis and a clinical aspect of a miniature skin clavus located suborbital right (Fig. 2). The patient also presented multiple eritemato-violaceous papules covered by intensely pruriginous haematic scalls in the lower limbs. (Fig. 3).

From the *pathological personal history* we highlight: Non-Hodgkin malignant lymphoma stage 4 B (NHL), since 2008, Essential hypertension stage 3, since 2007, painful chronic ischemic cardiopathy, prostate adenoma since 2011, inguinal hernia surgically adjusted in 1984 and pulmonary TBC sequelae.

Life and work conditions showed chronic sun exposure and toxic environment exposure.

Medication: Perindoprilum 10 mg 1 cp/day (1-0-0), Oxybutynin hydrochloride 1 cp/zi (0-0-1) and Tamsulosinum 1cp/day (0-0-1).



*Fig. 1. Carcinom mixt- piramida nazală.
Fig. 1. Mixt carcinoma- nasal pyramid.*



*Fig. 2. Keratoză seboreică tipul hiperkeratozic
– suborbital drept.
Fig. 2. Seborrheic keratosis hyperkeratotic type
– suborbital right.*



*Fig. 3. Leziuni de vasculită la nivelul membrelor inferioare.
Fig. 3. Injury vasculitis of the lower limbs.*

Istoricul bolii

Pacientul este cunoscut cu LMNH din anul 2008, cu două recăderi (2010 și 2012) pentru care de-a lungul timpului, a urmat tratament chimioterapic (cu FC- Fludarabină, Ciclofosfamidă; CHOP- Ciclofosfamidă, Doxorubicină, Vincristină, Prednison; CVP- Ciclofosfamidă, Vincristină, Prednison), vitamina B1 + B6, Alo-purinol, Amoxicilină, Dexametazonă și radio-terapie 36 Gy la nivelul mediastinului, axilei și supraclavicular. Acesta afirmă apariția forma-țiunii tumorale de la nivelul piramidei nazale în urmă cu aproximativ 3 luni și a celei de la nivelul regiunii geniene drepte în urmă cu aproximativ 5 luni. Leziunile purpurice de la nivelul membrelor inferioare au apărut în urmă cu 3 săptămâni fiind intens pruriginoase.

Examen clinic general: pacient cu stare generală bună, supraponderal, cu tegumente palide și cu dispnee la eforturi fizice mici.

Investigațiile paraclinice modificate au fost: Creatinina = 1.31 mg/dl și VSH = 14/26, restul parametrilor biologici fiind normali.

Examenul CT de torace (2013): microadeno-patii în fereastra aorto-pulmonară și adenopatie centimetrică în hilul drept.

Examenul HP a relevat – structură microscopică de carcinom mixt (scuamos moderat diferențiat și bazocelular adenoid) invaziv în hipoderm (Fig. 4) și pentru a doua leziune, structură microscopică de keratoză seboreică tipul hiperkeratozic (Fig. 5).

Am stabilit *diagnosticul:* Carcinom mixt asociat cu Limfom malign non- Hodgkin limfocitic difuz stadiu IV B.

Diagnosticile secundare au fost: Keratoza seboreică tipul hiperkeratozic, Vasculită membre inferioare, Onicomicoză picioare, HTA primară grad 3, Cardiopatie ischemică cronică dureroasă, sechele TBC pulmonar, Adenom de prostată și Suprapondere.

Tratament: s-a practicat excizia celor două formațiuni tumorale situate la nivelul faciesului.

Evoluția a fost favorabilă. (Fig. 6, 7)

A urmat tratament general cu Metilpred-nisolon 32 mg. (1/2 -1/2 - 0), Oxacilină 500 mg 1cp. la 6 h, Desloratadină 5 mg (1-0-0), Esome-prazol 20 mg (0-1-0) iar la nivelul leziunilor papuloase roșii-violacee de la nivelul membrelor

Disease history

The patient is known with non-Hodgkin lymphoma (NHL) since 2008, with two relapses (2010 and 2012) for which, over time, he received a chemotherapeutic treatment (with FC- Fludarabine, Cyclophosphamide; CHOP – Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone; CVP – Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone), Vitamins B1 + B6, Allo-purinol, Amoxicillin, Dexametasone and 36 Gy radiotherapy at level of the mediastine, axilla and supra clavicular region. This shows the tumor formation at nasal pyramid level, appeared 3 months ago, and the one in the right genian region, appeared 5 months ago. The purple lesions in the lower limbs appeared 3 weeks ago, being intensely pruriginous ones.

General clinical examination: patient with a good general state, overweight, with pale teguments and with low-effort dyspnea.

Paraclinical investigations were modified: Creatinine 1.31 mg/dl and erythrocyte sedi-mentation rate 14/26, the rest of the biological parameters being normal.

The abdomen CT scan (2013): microadeno-pathies in the arorta-pulmonary side and centimetric adenopathy in the right hilum.

The HP examination highlighted: a micro-scopic structure of mixt carcinoma (moderately differentiated squamous and basal cell adenoid carcinoma) invazive in the hypodermis (Fig. 4), and for the second lesion, a microscopic structure of seborrheic keratosis hyperkeratotic type (Fig. 5).

The following *diagnosis* was confirmed: Mixt carcinoma associated to non-Hodgkin malignant lymphoma stage 4 B.

The secondary diagnoses were: Seborrheic keratosis hyperkeratotic type, Inferior limb vasculitis, Onychomycosis, Essential hyper-tension stage 3, painful chronic ischemic cardio-pathy, pulmonary TBC sequelae, prostate adenoma and overweight.

Treatment: there was performed the excision of the two tumor formations situated at face level.

The evolution was favorable. (Fig. 6, 7)

The patient received a general treatment with Methylprednisolonum 32mg. (1/2 - 1/2 - 0), Oxacillin 500 mg 1cp./6h, Desloratadine 5 mg (1-0-0), Esomeprazole 20 mg (0-1-0), and on the red-purple papular lesions in the lower limbs there

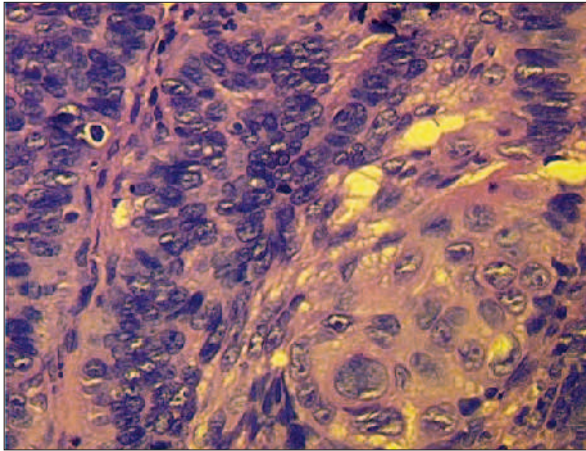


Fig. 4. Carcinom mixt- aspect histopatologic.
Fig. 4. Mixt carcinoma- histopathological aspect.

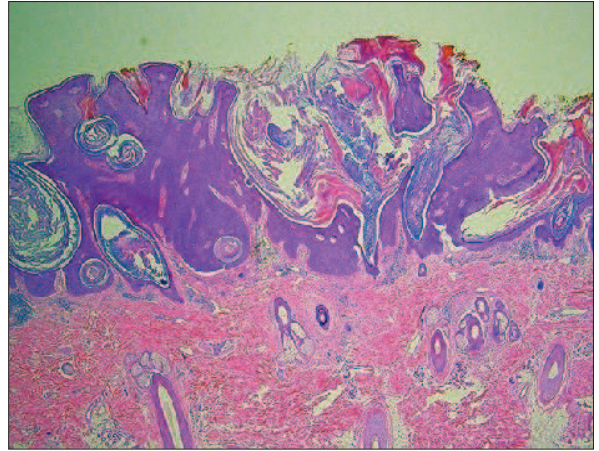


Fig. 5. Keratoza seboreică tipul hiperkeratozic: aspect histopatologic.
Fig. 5. Seborrheic keratosis hyperkeratotic type: histopathological aspect.



Fig. 6. Evoluția la o lună de la externarea din spital.
Fig. 6. Evolution to a month of discharge from hospital.



Fig. 7. Evoluția favorabilă a vasculitei de la nivelul membrelor inferioare.
Fig. 7. The favorable evolution of vasculitis of the lower limbs.

inferioare s-a aplicat mixtură cu Menthol, Nistatin și Hidrocortizon acetat.

Caz clinic II

Pacientă în vârstă de 73 ani din mediul rural, se spitalizează pentru o formațiune tumorală, ovalară cu dimensiuni de 1,5/2 cm și margini perlate situată la nivelul unghiului intern al ochiului drept (Fig. 8, 9).

Din *antecedentele personale patologice* reținem: Neoplasm mieloproliferativ mielodisplazic neclasificabil (2013), HTA primară grad 2 (2009), Angină pectorală de efort (2009), Insuficiență mitrală degenerativă grad I (2009), Apendicectomie (1965), Colectistectomie, Coxartroză bilaterală.

Condițiile de viață și muncă au relevat expunerea cronică la soare.

Medicația de fond: Trimetazidină 35mg (1-0-1), Acid acetilsalicilic 75mg (1-0-0), Perindopril 5mg (1-0-0).

Istoricul bolii

Pacienta este cunoscută cu Neoplasm mieloproliferativ mielodisplazic neclasificabil din anul 2013, tratat în Clinica Hematologie cu Citarabină (Cytosar), vitamina B6, Acid folic, Alopurinol, Ramoplanin, Hidrocortizon hemisuccinat, Dexametazonă și substituție de masă eritrocitară. Aceasta afirmă apariția formațiunii tumorale de la nivelul unghiului intern al

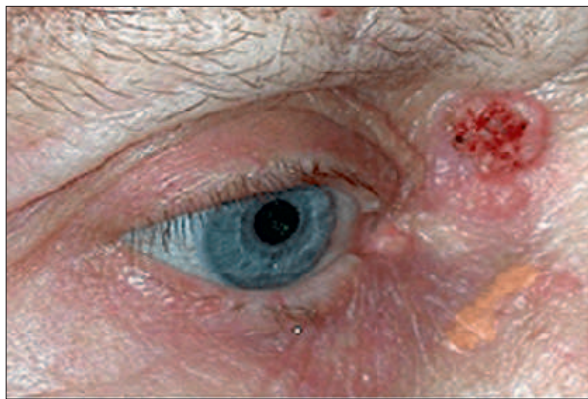


Fig. 8. Carcinom bazocelular adenoid – unghi intern ochi drept.
Fig. 8. Adenoid basal cell carcinoma – right eye internal angle.

was applied a mixture with Menthol, Nistatin and Hydrocortisone acetate.

Clinical case II

A 73-year female patient, from the rural area, is hospitalized for a ovalary tumor, of 1.5/2 cm and pearly margins, situated at right eye internal angle (Fig. 8, 9).

From the *personal medical history*, we highlight the following: unclassifiable myelodysplastic myeloproliferative neoplasm (2013), Essential hypertension stage 2 (2009), effort angina pectoris (2009), degenerative mitral failure stage 1 (2009), Appendectomy (1965), Cholecystectomy, bilateral coxarthrosis.

Life and work conditions: highlights chronic sun exposure.

Medication: Trimetazidine 35 mg (1-0-1), Acetylsalicylic Acid 75mg (1-0-0), Perindopril 5mg (1-0-0).

Disease history

The patient is known with an unclassifiable myelodysplastic myeloproliferative neoplasm since 2013, treated in the Clinic of Haematology with Cytarabine, vitamin B6, Folic acid, Allopurinol, Ramoplanin, Hydrocortisone Sodium Succinate, Dexametasone and erythrocyte mass substitution. This confirms the appearance of the tumor formation at right eye internal angle for 2



Fig. 9. Marginile perlate ale tumorii.
Fig. 9. Pearly margins of the tumors.

ochiului drept în urmă cu aproximativ 2 ani. Tumora a crescut lent în dimensiuni, iar în ianuarie 2014 a prezentat sângerări locale.

Examenul clinic general: pacientă cu stare generală medie, supraponderală cu tegumente și mucoase palide. Aparat cardio-vascular: suflu sistolic în focarul aortic și focarul mitral și puls diminuat la artera tibială posterioară și pedioasă bilateral. Ficat cu marginea inferioară la 2 cm sub rebordul costal.

Examenele paraclinice arată VSH = 60/85 mm, Leucocite = 14.850/mmc, Creatinina serică = 1.08 mg/dl și frotiu cu anizocitoză ușoară.

Biopsia osteo-medulară (măduvă hematogenă ușor hipercelulară prin hiperplazie eritromegakariocitară, frecvente grupuri de eritroblaști, diseritropoieză – eritroblaști cu contur neregulat, grupuri de eritroblaști cu dispoziție anormală, raport G/E – 1/1, maturație granulocitară prezență redusă și rare segmentate).

Imunohistochimie: CD34 este pozitiv în aproximativ 14-15% din celulele dispersate și grupate interstițial, nodulul limfoid are caracter reactiv cu CD20 pozitiv în limfocitele mici B aglomerate în centrul nodulului. Nodulii monocitoizi sunt formați din celule monocitoide, plasmocitoide pozitive pentru CD68/PGM1 și pentru CD123; CD68 este pozitiv și în grupurile relativ rare de monocite.

Examen HP: Fragment cu structură microscopică de carcinom bazocelular adenoid. (Fig. 10)

years. The tumor has progressively increased, and in January 2014, it presented local bleedings.

The general clinical examination shows a patient with an average general state, overweight, with pale teguments and mucosa. Cardiovascular system: systolic murmur in the aortic and mitral foci, and a diminished pulse in the posterior tibial artery and the bilateral pedious one. Liver with the inferior margin 2 cm below the costal margins.

The paraclinical tests showed erythrocyte sedimentation rate 60/85 mm, Leukocytes 14.850/mmc, seric creatinine 1.08 mg/dl and frotium with mild anisocytosis.

The osteo-medullar biopsy showed a hematogenous bone marrow, slightly hypercellular through erythroid-megakaryocyte hyperplasia, frequent groups of erythroblasts, dyserythropoiesis – erythroblasts with an uneven margin, groups of abnormally placed erythroblasts, G/E ratio – 1/1, granulocyte maturation – reduced presence and rarely segmental.

Immunohistochemistry: CD34 is positive in about 14-15% of the dispersed cells and grouped interstitially, the lymphoid nodule has a reactive characteristic with positive CD20 in B small lymphocytes agglomerated in the nodule center. The monocytoid nodules are formed from monocytoid cells, positively plasmocytoid for CD68/PGM1 and for CD123; CD68 is also positive in the relatively rare groups of monocytes.

HP examination: Fragment with a microscopic structure of adenoid basal cell carcinoma (Fig.10).

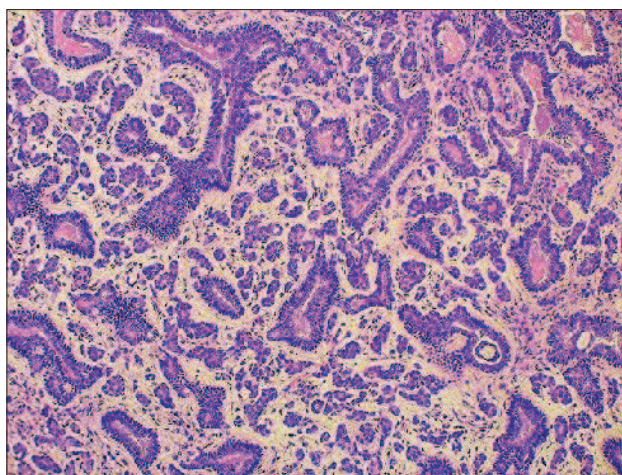


Fig. 10. Structură microscopică de carcinom bazocelular adenoid- aspect histopatologic.
Fig. 10. Microscopic structure of adenoid basal cell carcinoma- histopathological aspect.

Am stabilit *diagnosticul* de Carcinom bazocelular adenoid asociat cu Neoplasm mieloproliferativ mielodisplazic neclasificabil.

Diagnosticile secundare au fost: HTA primară grad 2, Angină pectorală de efort, Insuficiență mitrală degenerativă grad I, Coxartroză bilaterală, Suprapondere, Hepatomegalie.

Tratament: s-a practicat excizia formațiunii tumorale de la nivelul unghiului intern al ochiului drept.

Recomandările dermatologice au fost: evitarea expunerii la soare în anotimpurile însorite și fotoprotecție solară.

Prognosticul în cazul celor 2 pacienți este rezervat datorită prezenței bolilor hematologice, a vârstei înaintate și a imunosupresiei asociate.

Discuții

Pacienții cu boli hematologice sunt mult mai susceptibili de a dezvolta tumori maligne secundare, cancerul de piele fiind cel mai frecvent. Tipurile de cancer de piele care predomină la pacienții cu Limfoame maligne non-Hodgkin (LMNH) includ: melanomul, carcinomul cu celule scuamoase (CSC), carcinomul bazocelular (CBC) și carcinomul cu celule Merkel.

Multe tipuri de cancer de piele demonstrează agresivitate crescută la pacienții cu LMNH și sunt asociate cu rate mai mari de recidivă, risc crescut de metastaze regionale și chiar deces.

O asociere intrigantă între LMNH și tumorile maligne cutanate este faptul că fiecare este cea mai comună tumoră malignă secundară după dezvoltarea celuilalt.[2,3]

În cazul pacienților cu LMNH și cancer cutanat este de multe ori identificat în jurul sau în apropierea tumorii un infiltrat limfocitic dens, care a fost găsit la 36% din pacienții cu Leucemie limfatică cronică (LLC) și conține celule B leucemice în 75% din cazuri. Prezența infiltratului leucemic poate influența capacitatea de a vedea clar marginile reale ale tumorii și crește riscul de metastazare și recidivă datorită unor factori imunosupresori eliberați de celulele B leucemice cu inhibarea răspunsului imunologic anti-tumoral. [4]

În Statele Unite, o analiză retrospectivă din perioada 1955-1974 efectuată de către Manusow și Weinerman pe 102 pacienți cu LLC, a

We confirmed the *diagnosis* of adenoid basal cell carcinoma associated to unclassifiable myelodysplastic myeloproliferative neoplasm.

Secondary diagnoses were: Essential hypertension stage 2, effort angina pectoris, degenerative mitral failure stage 1, bilateral coxarthrosis, overweight, hepatomegalia.

Treatment: there was performed the excision of the tumor formation at the right eye internal angle.

Dermatological recommendations: avoiding sun exposure during sunny seasons and sun protection.

The prognosis for both patients is a reserved one, due to the presence of malignant blood diseases, old age and associated immunosuppression.

Discussions

The patients with blood diseases are much more susceptible to develop secondary malignant tumors, skin cancer being the most frequent one. The types of skin cancers that prevail in the patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) include: melanoma, squamous cell carcinoma (SCC), basal cell carcinoma (BCC) and Merkel cell carcinoma.

Lots of skin cancer types show a high aggressivity in the NHL patients and are associated to high rates of relapse, a high risk for regional metastases and even death.

An intriguing association between NHL and skin malignant tumors is that each of them represents the most common secondary malignant tumor after developing the other one. [2,3]

In the case of NHL patients and skin cancer, lots of times, around it or nearby the tumor, there is identified a dense lymphocyte infiltrate, which was found in 36% of the patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), containing leukemia B cells in 75% of the cases. The presence of the leukemia infiltrate may influence the probability of having a clear view of the real margins of the tumor, also increasing the risk for metastases and relapse, due to some immunosuppressor factors released by leukemia B cells with inhibiting the anti-tumor immunological response.[4]

evidențiat că incidența celui de-al doilea tip de cancer a fost ridicată în comparație cu cea din populația generală de aceeași vârstă și sex. Riscul pentru toate tipurile de cancer în curs de dezvoltare la pacienții cu LLC, a fost dovedit a fi de 8 ori mai mare pentru cancerul de piele și de 2 ori mai mare pentru toate tipurile de cancer, cu excepția cancerului de piele.[5]

Aproximativ în același timp, Santoro și colab. la Institutul Național al Tumorilor din Milano, au raportat studii cu privire la incidența unui al doilea neoplasm primar în 82 de cazuri consecutive de LLC. La 19,5% dintre pacienți, un neoplasm asociat a fost diagnosticat ulterior sau concomitent cu LLC. Carcinoamele localizate la cap și gât și cancerul de sân au avut cea mai mare incidență. Rezultatele acestui studiu susțin în continuare ipoteza că pacienții cu LLC sunt predispuși să dezvolte cancere.[6]

Într-un alt studiu, Hartley și colab. au documentat tendința mare de CSC cu recidivă locală și metastaze în ganglionii limfatici la pacienții cu LLC. În acest studiu, 60% dintre pacienți au avut mai multe carcinoame primare. [7]

Larsen și colab. au raportat un caz de CSC la un pacient cu LLC care a recidivat local după excizie și ulterior a metastazat la distanță în timpul tratamentului cu fludarabină.[8]

Într-o altă serie de caz Weimar și colab. au studiat comportamentul a 4 CSC și 3 CBC la 7 pacienți cu LLC. Tumorile de piele au recidivat în mod repetat după tratamentul convențional și au crescut la dimensiuni mari. CSC a metastazat la toți cei 4 pacienți cu LLC.[9,10,11]

Mulți alți factori joacă de asemenea un rol important în imunopresia din cadrul LLC, incluzând nivelurile scăzute ale complementului, modificarea complexului major de histocompatibilitate, hipogamaglobulinemia, insuficiența granulocitară, expresia alterată a receptorilor genelor regiunii variabile.

Este foarte posibil ca o mutație în anumite locații, cum ar fi defecte ale cromozomului 17q, să influențeze agresivitatea nu numai a LLC, dar și a cancerului de piele.

Alte ipoteze cu privire la asocierea cancerului de piele cu bolile hematologice includ anomaliile genetice, variațiile HLA, agenții patogeni virali care pot provoca aberații genetice comune și

In the United States, a retrospective analysis between 1955 and 1974, performed by Manusow and Weirnerman on 102 patients with CLL, showed that the incidence of the second type of cancer was high in comparison to the one in the general population with the same age and sex. The risk for all types of developing cancer in the CLL patients was shown to be 8 times higher for skin cancer and 2 times higher for all types of cancer, except for skin cancer. [5]

About the same time, Santoro et. al, at the National Institute of Tumors in Milan, reported studies regarding the incidence of a second primary neoplasm in 82 consecutive cases of CLL. In 19.5% of the patients, an associated neoplasm was diagnosed subsequently or at the same time as CLL. The carcinomas localized in the head and neck and breast cancer had the highest incidence. The results of this study continue to support the idea that CLL patients are prone to develop a type of cancer.[6]

In another study, Hartley et. al made some research upon the high tendency for SCC with local relapse and metastases in the lymphatic ganglions in CLL patients. In this study, 60% of the patients had multiple primary carcinomas. [7]

Larsen et. al reported a case of SCC in a CLL patient, which had a local relapse after excision and it subsequently metastasized during the Fludarabine treatment. [8]

In another case series, Weimar et. al studied the behaviour of 4 SCC and 3 BCC in 7 patients with CLL. Skin tumors had repeated relapses after the conventional treatment and reached large sizes. SCC metastasized in all the CLL patients. [9,10,11]

Lots of factors also play an important part in immunodepression within CLL, including complement low levels, changes of the histocompatibility major complex, hypogamaglobulinemia, granulocyte failure, altered expression of variable region gene receptors.

It is very probable that a mutation in certain locations, such as 17q chromosome defects, may influence not only the CLL aggressiveness, but also that of skin cancer.

Other hypotheses regarding the association of skin cancer to malignant blood diseases include genetic abnormalities, HLA variations, viral pathogenic agents that may cause common

predispun individul atât la boli hematologice cât și la cancer de piele.

Mai mulți factori pot influența reapariția cancerelor cutanate. Aceștia includ comportamentul biologic al tumorii, starea imunologică a pacientului și tratamentul efectuat. Comportamentul biologic al cancerului de piele este parțial dependent de modelul histologic al tumorii.

Sistemul imunitar al pacientului contribuie și la capacitatea de apărare a gazdei pentru a limita recurențele și metastazele cancerului de piele.

Rata de recurență a carcinomului bazocelular, chiar și după un tratament corect, este semnificativ mai mare la pacienții cu un deficit al sistemului imunitar, cum ar fi pacienții cu leucemie mieloidă cronică, comparativ cu persoanele cu un sistem imunitar intact.

Există unele sugestii în care agenții de alchilare și analogii purinei pot fi asociați cu o incidență crescută a tumorilor maligne secundare în LLC. Tratamentul este cel al bolii hematologice de bază.[12]

Referindu-ne la *Carcinomul mixt (scuamos și bazocelular) sau metatipic*, prezent și la cazul nostru, amintim că existența de carcinoame bazocelulare cu caracteristici de carcinom cu celule scuamoase a fost postulată pentru prima dată în 1922. Unii autori consideră că reprezintă o tranziție de la carcinom bazocelular la carcinom cu celule scuamoase. Această tumoră are o activitate proliferativă mare, tendință de distrugere la nivel local și potențial pentru metastaze precoce regionale și la distanță, comportament care îl diferențiază de CBC.

Carcinomul metatipic sau mixt are o incidență de 3-4% și poate fi considerat ca o nouă entitate de cancer de piele, fiind o tipologie intermediară între carcinoamele cu celule bazale și carcinoamele cu celule scuamoase.

Diagnosticul diferențial include carcinomul adenoid chistic, carcinomul nediferențiat cu celule mici, carcinomul bazocelular convențional și carcinomul cu celule scuamoase.[13,14]

Leziunile cutanate apar la 25 % dintre pacienții cu LLC. Acestea pot fi cauzate de infiltrarea cutanată cu celule leucemice (leukemia cutis) și alte boli maligne sau tulburări non-maligne. Prognosticul pacienților cu LLC și leukemia cutis este bun, după unii autori care susțin că aceasta nu afectează în mod semnificativ supraviețuirea

genetical aberrations, predisposing the individual both to blood diseases, as well as to skin cancer.

More factors may influence the relapse of skin cancers. These include the tumor biological behaviour, the patient's immunological state and the performed treatment. The biological behavior of skin cancer is partially dependent on the histological pattern of the tumor.

The patient's immunitary system also contributes to the defence ability of the host, in order to limit recurrences and metastases of skin cancer.

The recurrence rate of basal cell carcinoma, even after an accurate treatment, is significantly higher in the patients with an immunitary system deficit, such as patients with chronic myeloid leukemia, in comparison to the individuals having an intact immunitary system.

There are some suggestions where the purine analogues and alkylating agents may be associated to a high incidence of secondary malignant tumors in CLL. The treatment is the one performed in the basic blood disease. [12]

Referring to *Mixt carcinoma (squamous and basal cell)*, present in our case as well, we state that the presence of basal cell carcinomas with characteristics of squamous cell carcinoma, was firstly postulated in 1922. Some authors consider that it represents a transition from basal cell carcinoma to a squamous cell carcinoma. This tumor has a high proliferative activity, a tendency of local damaging and a potential for early regional and distance metastases, a behaviour that differentiates it from BCC.

The mixt carcinoma has an incidence of 3-4% and may be considered a new entity of skin cancer, representing an intermediary type between basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas.

The differential diagnosis includes cystic adenoid carcinoma, small cell non-differentiated carcinoma, conventional basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma.[13,14]

Skin lesions appear in 25% of the CLL patients. These may be caused by the skin infiltration with leukemia cells (leukemia cutis) and other malignant diseases or non-malignant conditions. The prognosis of patients with CLL and leukemia cutis is a good one, according to some authors who state that this does not significantly alter the

pacienților. Alți autori consideră prognosticul ca fiind rezervat.[15]

Concluzii

1. Pacienții imunodeprimați, cu boli hematologice și cancer de piele asociat, ar trebui să fie tratați prompt pentru a reduce riscul de recidivă și metastazare.
2. Auto-examinarea regulată a pielii, examenle dermatologice periodice și fotoprotecția sunt recomandate la acești pacienți cu risc ridicat.
3. Comunicarea regulată între dermatologi și hematologi va ajuta la identificarea pacienților cu boli hematologice care prezintă un risc ridicat de a dezvolta a doua neoplazie (un cancer de piele).
4. Diferitele modalități terapeutice utilizate pentru tratarea bolilor hematologice maligne ar putea accentua în continuare imunosupresia prin epuizarea sistemului imunitar, favorizând astfel diverse boli infecțioase și apariția celei de-a doua neoplazii.
5. Creșterea gradului de conștientizare a acestei asocieri este justificată. Dezvoltarea viitoare a strategiilor de supraveghere poate fi necesară pentru o populație tot mai mare de pacienți care au supraviețuit și care au risc pentru a doua neoplazie non-hematologică.

patient's survival. Other authors consider that the prognosis should remain a reserved one.[15]

Conclusions

1. The immunodepressed patients, with blood diseases and associated skin cancer, should be promptly treated in order to reduce the risk for relapse and metastases.
2. Frequent self-examination of the skin, periodical dermatological examinations and sun-protection are recommended for the patients with a higher risk.
3. Frequent communication between dermatologists and haematologists will help to identify the patients with blood disease that present a higher risk for developing a second neoplasia (a skin cancer).
4. The various treatment methods used for treating malignant blood diseases may continue to influence immunodepression by depleting the immunitary system, thus favouring various infectious diseases and emergence of a second neoplasia.
5. Improving the acknowledgment of this association is a justified one. A future development of monitoring strategies may be necessary for a larger population of surviving patients, who have a risk for a second non-haematological neoplasia.

Bibliografie/ Bibliography

1. <http://www.umfcv.ro/files/8/82304.pdf>
2. Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84:1422-1427.
3. Skin Cancer in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. Jerry D Brewer, *Expert Rev Dermatol.* 2010;5(5):525-533.
4. Smoller BR, Warnke RA. Cutaneous infiltrate of chronic lymphocytic leukemia and relationship to primary cutaneous epithelial neoplasms. *J Cutan Pathol.* 1998;25:160-164.
5. Manusow D, Weinerman BH. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA.* 1975;232:267-269.
6. Santoro A, Rilke F, Franchi F, et al. Primary malignant neoplasms associated with chronic lymphocytic leukemia. 1980; 66:431-437.
7. Hartley BE, Searle AE, Breach NM, et al. Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *J Laryngol Otol.* 1996;110:694-695.
8. Larsen CR, Hansen PB, Clausen NT. Aggressive growth of epithelial carcinomas following treatment with nucleoside analogues. *Am J Hematol.* 2002;70:48-50.

9. Weimar VM, Ceilley RI, Goeken JA. Aggressive biologic behavior of basal- and squamous-cell cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia or chronic lymphocytic lymphoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1979;5:609-614.
10. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, et al. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol.* 2004;150:1129-1135.
11. Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, et al. High recurrence rates of basal cell carcinoma after Mohs surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol.* 2004;140:985-988.
12. Jerry D Brewer. *Expert Rev Dermatol.* 2010; 5 (5): 525-533. Skin Cancer in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma.
13. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2008, 27:65 doi: 10.1186/1756-9966-27-65
14. Philip R. Cohen, MD, Keith E. Schulze, MD, Bruce R. Nelson, MD. *South Med Journal.* 2005; 98(7):740-747.
15. Robak E. Robak T. *Leuk Limphoma* 2007 May; 48(5):855-65.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Prof univ. dr. Virgil Pătrașcu,
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova,
Strada Petru Rareș, Nr. 2-4, 200345, Craiova, România, Tel: 004-0724273676,
e-mail: vm.patrascu@gmail.com

Correspondance address:

Virgil Pătrașcu, MD, PhD,
University of Medicine and Pharmacy from Craiova,
Petru Rareș Street, No 2-4, 200345, Craiova, Romania Phone: 004-0724273676,
e-mail: vm.patrascu@gmail.com