

10. Speranza V., Lomanto D., Meli E. et al. Primary gastric lymphoma: a 15-year review // Hepatogastroenterology, 1995, 42: 371-376.
11. Vasilescu C. Limfomul gastric primitiv // Editura MED MUN, București; 2002, 200 p.
12. WHO: Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment // Geneva, 1979, 45 p.

ASPECTE CLINICE ALE LIMFOAMELOR NON-HODGKIN INDOLENTE

**Sanda Buruiană, Ion Corcimar, Maria Robu, Larisa Musteață,
Valentina Gladâș, Maria Chiu, Maria Popescu, Victor Munteanu**
(șef – prof. univ. Ion Corcimar)

Catedra Hematologie și Oncologie USMF “N. Testemițanu”

Summary

Clinical features of indolent non-Hodgkin's lymphomas

The clinical features of indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) have been studied in 167 patients aged 20 to 80. It has been noticed that the indolent non-Hodgkin's lymphomas rarely develop in young people, and the frequency increases with age, reaching the top in patients over 60. The onset of indolent NHL predominated in spleen (35.9%), peripheral lymph nodes (31.1%), Waldeyer's lymphoid ring (19.2%). Most rarely the indolent NHL primarily developed in the gastrointestinal tract (9.0%), abdominal lymph nodes (3.6%), mediastinal lymph nodes (1.2%). The bone marrow was involved most often during the disease dissemination (84.0%). The overall 5-year survival in patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas was 55.3%.

Rezumat

Au fost studiate manifestările clinice la 167 pacienți cu limfoame non-Hodgkin (NHL) indolente în vârstă de la 20 până la 80 de ani. S-a observat că LNH indolente rar se dezvoltă la persoanele tinere. Frecvența lor crește odată cu vârsta, atingând maximum la pacienți în vârstă de peste 60 de ani. Debutul LNH indolente a avut loc mai frecvent în splină (35,9%), ganglionii limfatici periferici (31,1%), inelul limfatic Waldeyer (19,2%). Rar s-a dezvoltat LNH indolente primar în tractul gastrointestinal (9,0%), ganglionii limfatici abdominali (3,6%) și mediastinali (1,2%). La etapa de generalizare a LNH frecvent a fost afectată măduva oaselor (84,0%). Supraviețuirea pacienților cu LNH indolente peste 5 ani a fost egală cu 55,3%.

Actualitatea

Limfoamele non-Hodgkin prezintă un grup de tumori care se deosebesc după proprietățile biologice, imunologice, structura morfologică, manifestările clinice, răspunsul la tratament și prognostic.

LNH indolente se caracterizează printr-o progresare lentă, supraviețuire de durată mai mare cu o activitate de proliferare a celulelor mai joasă și cu o sensibilitate moderată la chimioterapie. Tratamentul lor prezintă o problemă complicată și rezultatele tratamentului nu se pot considera satisfăcătoare. Metodele standarde de tratament foarte rar pot obține remisiune completă și metoda de vindecare pentru majoritatea formelor nu sunt (5,6,7,8)

Rămân slab elaborate criteriile de determinare a volumului optimal și durata tratamentului în focare caz concret.

În prezent direcțiile principale în căutarea factorilor care pot contribui la elaborarea tacticii de tratament a LNH sunt îndreptate spre cercetările moleculare, biologice, imunologice ale LNH (1,2,3,4). Însă un factor important în individualizarea programelor de tratament poate fi și aspectul clinic (localizarea focarului tumoral primar, zonele de metastazare) ale LNH indolente. De aceea studierea LNH în acest aspect este actuală.

Scopul

Studierea manifestărilor clinice ale LNH indolente, frecvenței afectării primare a diferitor grupuri de ganglioni limfatici, organe, țesuturi și zonelor de metastazare în funcție de vârstă.

Material și metode

Caracteristica clinică a fost studiată la 167 pacienți cu LNH indolente în vârstă de la 20 până la 80 de ani.

Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat morfologic.

Gradul de răspândire în organism a procesului tumoral a fost determinat conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptată în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. Pentru stadializarea procesului tumoral, evidențierea zonelor de metastazare la etapa inițială și de generalizare a LNH s-au folosit examenul clinic, radiologic, ultrasonor, puncția măduvei oaselor, trepanobiopsia cu cercetarea histologică a măduvei oaselor, cercetarea edoscopică și radiologică a tractului gastrointestinal, fibroepifaringoscopia.

Pentru aprecierea supraviețuirii pacienților a fost folosită metoda life-table de formare a curbilor de supraviețuire propusă de Kaplan-Meier.

Rezultate și discuții

La distribuția pacienților cu LNH indolente în funcție de vârstă s-a observat o frecvență mai înaltă a LNH indolente la bolnavii în vârstă de peste 60 de ani (48,5%). La persoanele în vârstă de 40-59 de ani LNH indolente au fost diagnosticate în 37,7% cazuri, iar în vârstă de 20-39 de ani numai la 13,8% pacienți (tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția bolnavilor de LNH indolente în funcție de vârstă

| <i>Vârsta, ani</i> | <i>Bolnavii de LNH indolente</i> | |
|--------------------|----------------------------------|----------|
| | abs. | % |
| 20 – 39 | 23 | 13,8 |
| 40 – 59 | 63 | 37,7 |
| > 60 | 81 | 48,5 |
| În total | 167 | 100 |

Așadar LNH indolente rar se dezvoltă la persoanele tinere și frecvența lor crește odată cu vârsta, atingând maximum la pacienții în vârstă de peste 60 de ani.

Studierea frecvenței afectării primare a LNH indolente a diferitor grupuri de ganglioni limfatici, organe și țesuturi ne-a arătat că debutul LNH a avut loc mai frecvent în splină (35,9%), ganglionii limfatici periferici (31,1%), inelului limfatic Waldeyer (19,2%). Rar LNH s-au dezvoltat primar în tractul gastrointestinal (9,0%), ganglionii limfatici abdominali (3,6%) și mediastinali (1,2%) (tabelul 2).

Tabelul 2

Distribuția bolnavilor de LNH indolente în funcție de localizarea focarului primar tumoral și vârstă

| <i>Vârsta, ani</i> | <i>Numărul de bolnavi</i> | Localizarea focarului primar | | | | | |
|--------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------|--|---|------------------------|
| | | <i>Ganglionii limfatici</i> | | | <i>Inelul limfatic Waldeyer abs. (%)</i> | <i>Tractul gastro-intestinal abs. (%)</i> | <i>Splina abs. (%)</i> |
| | | <i>periferici abs. (%)</i> | <i>mediastinali abs. (%)</i> | <i>abdominali abs. (%)</i> | | | |
| 20 – 39 | 23 | 6 (26,1) | - | - | 4 (17,4) | 7 (30,4) | 6 (26,1) |
| 40 – 59 | 63 | 17 (26,9) | - | 3 (4,8) | 15 (23,8) | 4 (6,4) | 24(38,1) |
| > 60 | 81 | 29 (35,8) | 2 (2,5) | 3 (3,7) | 13 (16,0) | 4 (5,0) | 30(37,0) |
| În total | 167 | 52 (31,1) | 2 (1,2) | 6 (3,6) | 32 (19,2) | 15 (9,0) | 60(35,7) |

Afectarea primară a ganglionilor limfatici periferici a avut loc mai frecvent la pacienții în vârstă de peste 60 de ani (55,8%) spre deosebire de persoanele în vârstă de 40-59 de ani (32,7% și 20-39 de ani (11,5%).

Independent de vârstă la majoritatea bolnavilor de LNH procesul tumoral s-a dezvoltat primar în ganglionii limfatici cervicali (69,2%). Debutul LNH în ganglionii limfatici inghinali și axilari a avut loc cu mult mai rar (17,3% și 13,5% respectiv).

LNH indolente cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali au fost diagnosticate numai la persoanele în vârstă de peste 40 de ani și LNH mediastinale la pacienții în vârstă de peste 60 de ani.

LNH indolente ale inelului limfatic Waldeyer s-au dezvoltat aproximativ cu aceeași frecvență la bolnavii în vârstă de 40-59 de ani și peste 60 de ani (46,8% și 40,6% corespunzător) și mai rar la persoanele în vârstă de 20-39 de ani (12,5%). La pacienții în vârstă de peste 40 de ani a predominat afectarea primară a amigdalelor palatina (82,1%), însă la persoanele tinere (20-39 de ani) amigdalelor palatina au fost afectate primar cu aceeași frecvență ca și amigdala nazofaringiană (50,0% și 50,0% respectiv).

LNH indolente lienale au fost diagnosticate preponderent la persoanele în vârstă de 40-59 de ani (40,0%), de peste 60 de ani (50,0%) și numai în 10% cazuri la pacienții în vârstă de 20-39 de ani.

LNH indolente cu afectarea primară a tractului gastrointestinal, spre deosebire de celelalte localizări primare au predominat la bolnavii în vârstă de 20-39 de ani (46,8%). La pacienții în vârstă de 40-59 de ani și de peste 60 de ani LNH digestive au avut loc cu aceeași frecvență (26,6% și 26,6% (respectiv). Independent de vârstă în majoritatea cazurilor primar a fost afectat stomacul (86,6%).

Prin urmare LNH indolente s-au dezvoltat preponderent la persoanele în vârstă de peste 40 de ani cu excepția LNH gastrointestinale, care au predominat la persoanele tinere (20-39 de ani).

Majoritatea pacienților cu LNH indolente au fost diagnosticați în stadiile generalizate, preponderent în stadiul IV (70,8%) și numai în 20,9% cazuri în stadiile locale (tabelul 3).

Tabelul 3

Distribuirea bolnavilor de LNH indolente în funcție de stadiul clinic și vârstă

| <i>Vârsta, ani</i> | <i>Numărul de bolnavi</i> | <i>Stadiul clinic</i> | | | |
|--------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| | | <i>I abs. (%)</i> | <i>II abs. (%)</i> | <i>III abs. (%)</i> | <i>IV abs. (%)</i> |
| 20 – 39 | 23 | 5 (21,8) | 7 (30,4) | 1 (4,3) | 10 (43,5) |
| 40 – 59 | 63 | 3 (4,8) | 7 (11,1) | 3 (4,8) | 50 (79,3) |
| > 60 | 81 | 6 (7,4) | 7 (8,6) | 10 (12,4) | 58 (71,6) |
| În total | 167 | 14 (8,3) | 21 (12,6) | 14 (8,3) | 118 (70,8) |

Stadiile locale au fost constatate mai frecvent la pacienții în vârstă de 20-39 de ani pe contul LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal, care au predominat la această vârstă și au fost identificate în stadiile locale (tabelul 4).

Este necesar de menționat că LNH indolente lienale în 95,0% cazuri au fost diagnosticate în stadiul IV.

Semnele de intoxicație generală s-au observat la 50 (29,9%) pacienți, care mai frecvent s-au înregistrat în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici mediastinali (100%), abdominali (50%), tractului gastrointestinal (38%), inelului limfatic Waldeyer (31,2%). Semnele de intoxicație generală rar au avut loc în LNH indolente cu debutul în ganglionii limfatici periferici (11,5%).

**Distribuirea bolnavilor de LNH indolente
în funcție de stadiul clinic și localizarea focarului primar tumoral**

| Localizarea focarului primar al LNH | Numărul de bolnavi | Stadiul clinic | | | |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|
| | | I abs. (%) | II abs. (%) | III abs. (%) | IV abs. (%) |
| Ganglionii limfatici: periferici | 52 | 7 (13,5) | 8 (15,3) | 7 (13,5) | 30 (57,7) |
| mediastinali | 2 | - | - | 1 (50,0) | 1 (50,0) |
| abdominali | 6 | - | 1 (16,7) | - | 5 (83,3) |
| Inelul limfatic Waldeyer | 32 | - | 6 (18,8) | 5 (15,6) | 21 (65,6) |
| Tractul gastrointestinal | 15 | 5 (33,3) | 6 (40,0) | - | 4 (26,7) |
| Splina | 60 | 2 (3,3) | - | 1 (1,7) | 57 (95,0) |
| În total | 167 | 14 (8,3) | 21 (12,6) | 14 (8,3) | 118 (70,8) |

Independent de localizarea primară a LNH, vârstă la etapele inițiale procesul tumoral în majoritatea cazurilor s-a răspândit în ganglionilor limfatici regionali (78,3%).

Focare extranodale la pacienții la care procesul tumoral s-a dezvoltat până la stadiul IV și au apărut preponderent în măduvă (84,0%).

Studierea afectării măduvei oaselor în funcție de localizarea primară a LNH ne-a arătat că foarte frecvent măduva oaselor a fost interesată în LNH cu afectarea primară a splinei (96,5%), inelului limfatic Waldeyer (91,3%), ganglionilor limfatici abdominali (80%) și periferici (71,4%).

Este necesar de accentuat că în LNH lienale destul de frecvent (34,5% cazuri) au avut loc metastaze în măduva oaselor direct din splină fără afectarea ganglionilor limfatici regionali sau/și la distanță.

În LNH gastrointestinale metastaze în măduva oaselor nu s-au înregistrat nici într-un caz.

Supraviețuirea generală a pacienților cu LNH indolente peste 5 ani a fost egală cu 55,3%. Supraviețuirea în acești termeni a fost mai înaltă la bolnavii de LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal (87,4%) spre deosebire de pacienții cu debutul LNH în inelului limfatic Waldeyer (66,1%), ganglionii limfatici periferici (55,5%), splinei (45,1%).

Aspectele clinice evidențiate ne pot servi ca bază pentru elaborarea programelor diferențiate de tratament.

Concluzii

3. LNH indolente rar s-au dezvoltat la persoanele tinere, frecvența lor a crescut odată cu vârsta, atingând maximum la vârsta de peste 60 de ani.
4. Cele mai frecvente localizări primare ale LNH indolente au fost înregistrate în splină, ganglionii limfatici periferici, inelul limfatic faringian.
5. Afectarea primară a tractului gastrointestinal în LNH indolente a avut loc rar și a predominat la persoanele tinere (20-39 de ani).
6. La etapa de generalizare a LNH indolente frecvent a fost afectată măduva oaselor (84,0%).
7. Supraviețuirea generală a pacienților cu LNH indolente peste 5 ani a constituit 55,3%.

Bibliografie

1. Alvaro T., Lejeune M., Solvado M.T. et al. Immunohistochemical patterns of reactive microenvironment are associated with clinicobiologic behavior in follicular lymphoma patients. // J. Clin. Oncol. 2006 24 (34), 5350-5357.

2. Dave S.S., Weight G., Tan B. et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor – infiltrating immune cells. // N Engl J. Med. 2004, 35 (21), 2159-2169.
3. Farinha P., Masoudi H., Skinnider B.F. et al. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma – associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL) Blood 2005, 106 (6), 2169-2174.
4. John P. Leonard, MD, Stephanie A. Gregory, MD, David G. Maloney, MD et al. Optimizing the Treatment of Patients with Rituximab – pretreated Recurrent Indolent Non-Hodgkin Lymphoma // Clinical Advances in Hematology si Oncology, 2008, 6, 437-445.
5. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Место и роль флударабина в терапии больных неходжкинскими лимфомами // Русский Медицинский журнал, 2002, 10, 24, 1-14.
6. Гершанович М.Л. Основные принципы лечения неходжкинских лимфом // Практическая Онкология, 2004, 5, 3, 185-193.
7. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинскими лимфомах // Современная Онкология, 2002, 1, 3-7.
8. Поддубная И.В. Лечение индолентных неходжкинских лимфом // Практическая Онкология, 2004, 5, 3, 203-208.

INFLUENȚA SARCINII ȘI NAȘTERII ÎN PERIOADA INDUCEREI REMISIUNII ȘI ÎN TIMPUL POSTERAPEUTIC PRECOCE ASUPRA PROGNOSTICULUI LIMFOMULUI HODGKIN

Elena Oleinicova, Ion Corcimar, Tudor Gâțu, Natalia Sporâș, Stela Pânzari, Galina Durbailova, Irina Mocanu
(șef – profesor universitar Ion Corcimar)

Catedra Hematologie și Oncologie a U.S.M.F. “N.Testemițanu”

Summary

Influence of pregnancy and delivery during remission induction and in early post therapeutic period in Hodgkin's disease prognosis

Pregnancy and delivery influence in Hodgkin's disease prognosis in 70 women during remission induction phase and in early post therapeutic period had been studied. There were 18 cases of deliveries. All patients had Hodgkin's disease progression. In 40 (57.1%) patients, there was a complete remission, in 21 (30%) – partial remission, in 9 (12.9%) clinical effect was not confirmed after specific adequate treatment. Life duration of them did not exceed 3 years. In 40.5% with partial remission survival period was 5 – years, in 7.2% - 10 – years survival. All of 40 patients with complete remission lived more than 15 years.

Thus, the pregnancy and delivery in active period of Hodgkin's disease provokes progression of tumour process.

Key words: Hodgkin's disease, pregnancy and delivery.

Rezumat

A fost studiată influența sarcinii și nașterii asupra prognosticului limfomului Hodgkin la 70 femei în perioada inducerii remisiunii și în timpul posterapeutic precoce. Optsprezece sarcini s-au finisat cu naștere. La toate pacientele s-a dezvoltat progresarea procesului de bază. În urma tratamentului specific la 40 (57,1%) paciente a fost obținută remisiune completă, la 21 (30%) – remisiune parțială, la 9 (12,9%) – efectul clinic a lipsit. Durata vieții lor nu a depășit 3 ani. Supraviețuirea de 5 ani a pacientelor cu remisiune parțială a constituit 40,5%, 10 ani – 7,2%. Cele 40 paciente cu remisiune completă au trăit mai mult de 15 ani fără recidive. Patologie în sarcină nici într-un caz nu s-a observat.