

## MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI FRECVENȚA RECĂDERILOR LA PACIENȚII CU LIMFOM HODGKIN, STADIILE LOCALE (I-II)

**Golub Aliona - doctorand<sup>1</sup>, șef secție Hematologie nr. 2<sup>2</sup>,  
Robu Maria<sup>1</sup> - dr. șt. med., conf. univ., Disciplina Hematologie  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>3</sup>, IMSP Institutul Oncologic din Moldova**

### Rezumat

Au fost studiate manifestările clinice și frecvența recăderilor la 90 de pacienți cu limfom Hodgkin (LH), forma clasică, stadiile I și II cu remisiuni complete obținute după tratamentul de prima linie cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 ani. Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat morfologic. S-a constatat că LH s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta de 18-39 de ani (76,7%). Debutul LH, forma clasică a avut loc mai frecvent în mediastin (42,3%) și în ganglionii limfatici supraclaviculari (33,3%). Frecvența recăderilor a constituit 24,4%. Recăderile au avut loc mai frecvent în cazurile de afectare primară a mediastinului, ganglionilor limfatici supraclaviculari (26,3% și 26,7%, respectiv) și au fost în funcție de dimensiunile tumorii. Recăderile au fost înregistrate mai frecvent în cazurile LH cu dimensiunile mari ale tumorii.

**Cuvinte-cheie:** limfom Hodgkin, manifestări clinice, recăderi, vârstă.

**Summary. Clinical manifestations and frequency of relapses in patients with Hodgkin's lymphoma, stages I - II.**

Clinical manifestations and frequency of relapses were studied in 90 patients, aged 18-79 years, with Hodgkin's lymphoma (HL), classical type, stages I and II, with complete remission after the first-line treatment. The diagnosis in

all cases was morphologically confirmed. It was found that HL developed more frequently in people aged 18-39 years (76.7%). In 55.5% cases, the diagnosis was established within the first 3 months of the first manifestation of the disease. The onset of HL, classical type, occurred more frequently in the mediastinum (42.3%) and supraclavicular lymph nodes (33.3%). The frequency of recurrence accounted for 24.4%. Relapses occurred more frequently in cases of primary involvement of the mediastinum and supraclavicular lymph nodes (26.3% and 26.7%, respectively), depending on the tumor size. Relapses were recorded more frequently in HL cases with large tumors.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, clinical manifestations, relapse, age

**Резюме. Клинические проявления и частота рецидивов у больных с локальными стадиями лимфомы Ходжкина.**

Изучены клинические проявления и частота рецидивов у 90 больных с полными ремиссиями лимфомы Ходжкина в I – II стадиях в возрасте от 18 до 79 лет. Диагноз во всех случаях был подтвержден при морфологическом исследовании. Установлено, что лимфому Ходжкина чаще диагностировали в возрасте от 18 до 39 лет (76,7%). Первичный опухолевый очаг чаще располагался в средостенных (42,3%) и надключичных (33,3%) лимфатических узлах. Частота рецидивов составила 24,4%. Рецидивы чаще наблюдали при локализации первичной опухоли в средостенных (26,3%) и надключичных (26,7%) лимфатических узлах. Частота рецидивов коррелировала с размерами первичной опухоли. В случаях больших размеров опухолей частота рецидивов возрастала.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, клинические проявления, рецидивы, возраст.

**Introducere**

Limfomul Hodgkin (LH) este o tumoare malignă a țesutului limfoid.

LH prezintă o patologie cu tendința sporită de creștere a morbidității în toată lumea și în același timp și în Republica Moldova. Morbiditatea în Republica Moldova constituie 1,47 la 100.000 de locuitori [2]. În țările europene și SUA morbiditatea este 2,8 și 2,2 la 100.000 populație [7,11]. în Federația Rusă morbiditatea constituie – 2,1 [3,14,16]. Este necesar de menționat că LH este una dintre cele mai frecvente tumori maligne, care se dezvoltă la persoanele tinere cu vârsta de 20-30 de ani ceea ce determină o mare importanță socială a acestei patologii [12].

În ultimii 20-30 de ani considerabil s-au îmbunătățit rezultatele tratamentului la bolnavii cu LH datorită implementării și elaborării programelor contemporane de terapie. Optimizarea și standardizarea chimioterapiei au contribuit ca supraviețuirea de peste 5 ani să atingă 90 % indiferent de stadiul maladiei [4].

În același timp au fost determinate limitele posibilităților chimioterapiei după care intensificarea ei ulterioară este însoțită de majorarea toxicității care micșorează indicii supraviețuirii și înrăutățește calitatea vieții [6]. Deși eficacitatea terapiei de primă linie a LH este înaltă, recăderi și evoluție refractară are loc la 10-30% pacienți [10,15].

În rezultatul tratamentului combinat (chimioterapie + radioterapie) mulți pacienți cu LH forma clasică în stadiile locale se vindecă însă ulterior se pot dezvolta complicații tardive ca patologii cardiovasculare, ale glandei tiroide, tumori secundare care influențează negativ asupra calității și duratei vieții.

Luând în considerație aceste date direcțiile principale în cercetare pentru LH în ultimii ani sunt determinarea criteriilor pentru individualizarea tratamentului

cu obținerea unui efect maximal și o toxicitate minimală [13]. Conform datelor literaturii au fost întreprinse încercări de-a găsi factori de risc din punct de vedere morfologic sau imunohistochimic. Dar importanță doar a particularităților morfologice și imunohistochimice nu este suficientă [5]. În prezent se face accent pe rezultatele PET în monitorizarea tratamentului în determinarea factorilor de prognostic [8,9]. Dar și rezultatele PET nu pot evidenția toți factorii de prognostic. Nu se exclude că la baza elaborării noului sistem de factori de risc pentru pacienții cu LH vor fi combinația datelor morfologice, imunohistochimice, PET cu aspectele clinice. De aceea cercetarea particularităților clinice și de diagnostic ale LH este actuală.

**Scopul studiului:** studierea manifestărilor clinice și frecvența recăderilor la pacienții cu forma clasică a limfomului Hodgkin, stadiile locale (I-II).

**Material și metode**

Au fost studiate aspectele morfologice, clinice și frecvența recidivelor la 90 de pacienți, cu LH stadiile I și II cu remisiuni complete obținute după tratamentul de primă linie cu vârsta cuprinsă între 18-79 ani, (bărbați-30, femei-60) .

Diagnosticul, tratamentul și evidența pacienților au fost efectuate în Centrul Hematologic și Centrul Consultativ Diagnostic al Institutului Oncologic. Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat morfologic. Gradul de răspândire a procesului tumoral a fost determinat conform clasificării Clinice Internaționale, adoptate în Ann-Arbor ( SUA ) în anul 1971.

Pentru determinarea gradului de răspândire a LH s-au utilizat examenul clinic, radiologic, ultrasonor, tomografia computerizată, trepanobiopsia osului ili-ac.

**Rezultate și discuții:** În rezultatul acestui studiu

s-a constatat că majoritatea pacienților (76,7%) diagnosticați cu LH în stadiile locale au fost cu vârstă 18-39 de ani ce corespunde și datelor literaturii. Mai rar au fost persoanele cu vârstă 40-59 de ani (20,0%) și foarte rar de peste 60 ani (3,3%). În toate grupurile de vârstă au predominat femeile (tab.1). Doar în grupul de vârstă de peste 60 de ani au fost numai bărbați, însă din cauza numărului mic de pacienți nu este posibil de făcut careva concluzii.

Tabelul 1

**Distribuirea pacienților cu LH, stadiile locale în funcție de vârstă și sex**

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Frecvența %	Sexul	
			Bărbați abs.(%)	Femei abs.(%)
18-39	69	76,7	20 (29,0)	49 (71,0)
40-59	18	20,0	7 (38,9)	11 (61,1)
>60	3	3,3	3 (100)	-
Total	90	100	30 (33,3)	60 (67,7)

Se poate de menționat că 82 pacienți au fost diagnosticați inițial cu stadiul II al maladiei ceea ce constituie 91,1% și doar 8 (8,9%) pacienți cu stadiul I. În 26 (28,9%) cazuri au fost înregistrate semne de intoxicație generală manifestate prin febră, pierdere în greutate mai mult de 10 % în ultimele 6 luni, transpirații nocturne. Semnele de intoxicație generală au fost înregistrate doar la pacienții cu stadiul II al bolii și a predominat febra. La pacienții cu stadiul I al LH semnele de intoxicație n-au fost determinate nici într-un caz.

Repartizarea bolnavilor cu LH în funcție de sex și stadiul bolii n-a evidențiat careva particularități deoarece stadiul I și II s-au întâlnit aproximativ cu aceeași frecvență atât la bărbați cât și femei (tab.2). S-a observat o frecvență puțin mai mare a semnelor de intoxicație la femei spre deosebire de bărbați (31,7% și 23,3%, respectiv).

Tabelul 2

**Distribuirea pacienților cu LH, stadiile I și II în funcție de stadiul bolii și sex**

Sexul	Numărul de bolnavi	Stadiul bolii			
		IA abs.(%)	IB abs.(%)	IIA abs.(%)	IIB abs.(%)
Bărbați	30	3 (10,0)	-	20 (66,7)	7 (23,3)
Femei	60	5 (8,3)	-	36 (60,0)	19 (31,7)
Total	90	8 (8,9)	-	56 (62,2)	26 (28,9)

Atrage atenția, că simptomele de intoxicație generală au fost prezente mai frecvent la pacienții tineri cu vârstă de 18-39 de ani (34,4%) (tab.3). Aceste date indică la un prognostic mai puțin favorabil la persoanele tinere.

Tabelul 3

**Distribuirea pacienților cu LH în funcție de stadiul bolii și vârstă**

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Stadiul bolii			
		IA abs.(%)	IB abs.(%)	IIA abs.(%)	IIB abs.(%)
18-39	69	5 (7,3)	-	40 (58,0)	24 (34,7)
40-59	18	3 (16,7)	-	13 (72,2)	2 (11,1)
>60	3	-	-	3 (100)	-
Total	90	8 (8,9)	-	56 (62,2)	26 (28,9)

Verificarea morfologică a LH, forma clasică a arătat că frecvent a fost diagnosticată varianta scleroză nodulară (78,9%). Rar a fost constatat tipul mixt celular (12,2%) și depleție limfoidă (8,9%). Varianta cu predominare limfoidă nu s-a determinat nici într-un caz. Se poate de constatat că tipul LH cu depleție limfoidă care are o evoluție mai agresivă s-a întâlnit mai frecvent la pacienții cu vârstă 40-59 de ani (22,2%) (tab.4)

Tabelul 4

**Distribuirea pacienților cu LH în funcție de varianta morfologică și vârstă**

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Varianta morfologică			
		Predominare limfoidă abs (%)	Scleroza nodulară abs(%)	Mixt celulară abs(%)	Depleție limfoidă abs(%)
18-39	69	-	56 (81,2)	9 (13,0)	4 (5,8)
40-59	18	-	12 (66,7)	2 (11,1)	4 (22,2)
>60	3	-	3 (100)	-	-
Total	90	-	71(78,9)	11 (12,2)	8 (8,9)

Studierea duratei maladiei de la primele semne ale bolii până la stabilirea diagnosticului a arătat că la mai mult de jumătate din pacienți (55,5%) diagnosticul de LH a fost stabilit în primele 3 luni de la debutul bolii și rar după 12 luni (10,0%) Atrage atenția că în primele 3 luni de la debutul maladiei mai frecvent s-au adresat la medic bărbații (73,3%) spre deosebire de femei (46,6%) (tab.5).

Tabelul 5

**Durata maladiei de la primele semne ale bolii până la stabilirea diagnosticului în funcție de sex**

Sexul	Numărul de bolnavi	Durata maladiei, luni.				
		≤ 1 abs(%)	2-3 abs(%)	4-6 abs(%)	7-12 abs(%)	>12 abs(%)
Bărbați	30	12(40,0)	10(33,3)	3(10,0)	4(13,4)	1(3,3)
Femei	60	8(13,4)	20(33,3)	14(23,3)	10(16,7)	8(13,3)
Total	90	20(22,2)	30(33,3)	17(18,9)	14(15,6)	9(10,0)

Tabelul 6

**Durata maladiei de la primele semne ale bolii până la stabilirea diagnosticului în funcție de vârstă**

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Durata maladiei, luni.				
		≤ 1 abs(%)	2-3 abs(%)	4-6 abs(%)	7-12 abs(%)	>12 abs(%)
18-39	69	11(16,0)	26(37,9)	13(18,8)	12(17,4)	7(10,1)
40-59	18	9(50,0)	2(11,1)	3(16,7)	2(11,1)	2(11,1)
> 60	3	-	2(66,7)	1(33,3)		
Total	90	20(22,2)	30(33,3)	17(18,9)	14(15,6)	9(10,0)

Se poate de constatat că până la 3 luni mai frecvent s-au adresat la medic persoanele cu vârsta 40-59 de ani (61,1%) (tab.6). Deși mulți pacienți s-au adresat în primele 3-6 luni ale bolii la majoritatea din ei a fost stabilit stadiul II al LH. Aceste date ne indică la o evoluție cu un grad înalt de răspândire a procesului tumoral.

Debutul formei clasice a LH a avut loc mai frecvent în mediastin (42,3%), după care a urmat în ganglionii limfatici supraclaviculari (33,3%), cervicali (15,6%) și foarte rar au fost afectați ganglionii limfatici axilari și inghinali (3,3% și 3,3%) corespunzător. Nu s-a depistat nici o corelare între localizarea focarului primar și sexul pacienților. Independent de localizarea focarului primar al procesului tumoral LH

a predominat la femeii. Doar afectarea primară a ganglionilor limfatici inghinali a fost înregistrată numai la bărbați, însă numărul de pacienți a fost mic pentru a face careva concluzii (tab.7).

Studierea localizării focarului primar în funcție de vârstă a arătat că LH, forma clasică cu afectarea primară a mediastinului s-a dezvoltat preponderent la persoanele tinere cu vârsta de 18-39 de ani (46,4%). Debutul LH în ganglionii limfatici cervicali a predominat la vârsta de 40-59 de ani (27,8%). Localizarea primară în ganglionii limfatici supraclaviculari a avut loc aproximativ cu aceeași frecvență la vârsta de 18-39 de ani și 40-59 de ani (31,9% și 33,2%, corespunzător) (tab.8).

Tabelul 7

**Distribuția pacienților cu LH în funcție de localizarea focarului primar și sex**

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	Frecvența %	Sexul	
			Bărbați abs.(%)	Femei abs.(%)
Ganglioni limfatici: submandibulari	2	2,2	-	2 (100)
cervicali	14	15,6	4 (28,6)	10 (71,4)
supraclaviculari	30	33,3	11 (36,7)	19 (63,3)
axilari	3	3,3	-	3 (100)
mediastin	38	42,3	12 (31,6)	26 (68,4)
inghinali	3	3,3	3 (100)	-
Total	90	100	30 (33,3)	60 (66,7)

Tabelul 8

**Distribuirea pacienților cu LH în funcție de localizarea focarului primar și vârstă**

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Localizarea focarului primar					
		Submandibulari	Cervicali	Supraclaviculari	Axilari	Mediastinali	Inghinali
18-39	69	2(2,9)	9(13,0)	22(31,9)	2(2,9)	32(46,4)	2(2,9)
40-59	18	-	5(27,8)	6(33,2)	1(5,6)	5(27,8)	1(5,6)
> 60	3	-	-	2(66,7)	-	1(33,3)	-
Total	90	2(2,2)	14(15,6)	30(33,3)	3(3,3)	38(42,3)	3(3,3)

Din 90 pacienți cu formă clasică a LH, stadiile locale cu remisiuni complete după tratamentul de primă linie recăderi au avut loc în 22 de cazuri. Frecvența recăderilor a constituit 24,4%. Recăderile au avut loc mai frecvent în cazurile de debut al LH în mediastin și ganglionii limfatici supraclaviculari, aproximativ cu aceeași frecvență (26,3% și 26,7%, respectiv) (tab.9). Procentul recăderilor a fost înalt (66,7%) la pacienții cu afectarea ganglionilor limfatici axilari, însă numărul mic de bolnavi nu ne permite să facem concluzie despre frecvența recăderilor în cazurile cu această localizare primară.

Tabelul 9

**Distribuirea pacienților cu LH, stadiile I și II cu recăderi în funcție de localizarea focarului primar**

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	Recăderi abs (%)
Ganglioni limfatici: submandibulari	2	-
cervicali	14	2 (14,3)
supraclaviculari	30	8 (26,7)
axilari	3	2 (66,7)
mediastin	38	10 (26,3)
inghinali	3	-
iliaci	1	-
Total	90	22 (24,4)

S-a constatat că frecvența recăderilor a corelat cu dimensiunile tumorii. Recăderile au fost înregistrate mai frecvent la pacienții cu dimensiunile mari ale tumorii (tab.10). Astfel, dimensiunile mari ale tumorii prezintă un factor de risc în dezvoltarea recidivelor.

Tabelul 10

**Distribuirea pacienților cu recăderi a LH cu afectarea primară a ganglionilor periferici în funcție de dimensiunile tumorii**

Dimensiunile tumorii, cm	Numărul de bolnavi	Recăderi (abs %)
<2	11	2 (18,2)
3-5	30	8 (26,7)
5-10	6	-
>10	5	2 (40,0)
Total	52	12(23,1)

**Concluzii**

1. LH forma clasică s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele tinere, cu vârsta 18-39 de ani, preponderent la femei.
2. Debutul LH, forma clasică a avut loc mai frecvent în mediastin (42,3%) și în ganglionii limfatici supraclaviculari (33,3%).
3. LH cu afectarea primară a mediastinului s-a dezvoltat preponderent la persoanele cu vârsta de 18-39 de ani (46,4%). Debutul LH în ganglionii limfatici supraclaviculari a avut loc aproximativ cu aceeași frecvență la vârsta de 18-39 și 40-59 de ani (31,9 și 32,2% corespunzător). Localizarea primară în ganglionii limfatici cervicali a predominat la vârsta de 40-59 de ani (27,8%).
4. Frecvența recăderilor a constituit 24,4 %.
5. Recăderile au avut loc mai frecvent în cazurile de afectare primară a mediastinului și ganglionilor limfatici supraclaviculari (26,3% și 26,7% respectiv).
6. În LH, forma clasică dimensiunile mari ale tumorii prezintă unul dintre factorii de risc în dezvoltarea recăderilor

## Bibliografia

1. Bleyer A., Viny A., Barr R. *Cancer in 15- to 29-year-old by primary site*. *Oncologist*, 2006, 11(6), p. 590-601.
2. Corcimaru I. *Hematologie*, 2007, p. 240-252.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (*Заболеваемость и смертность*). М. ФГБУ МНИОИ им. П.А.Герцена. МЗ РФ, 2013.
4. Демина Е.А. *Блокада PD-1-пути ниволумабом. Новая возможность иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина*. *Клиническая онкогематология*, 2018, 11(3), p. 213-219.
5. Демина Е.А. *Лимфома Ходжкина*. *Клиническая онкогематология*, 2015, 8(4), p. 463-470.
6. Engert A., Jounes A. eds. *Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma*. A comprehensive overview. 2nd edition. Berlin, Heidelberg, 2015, pp. 437.
7. Evens A. M., Antillon M., Aschebrook-Kiltoy B., Chiu B. C. *Racial disparities in Hodgkin's lymphoma a comprehensive population-based analysis*. *Ann. Oncol.*, 2012, 23(8), p. 2128-2137.
8. Hueltenschmidt B., Sautter-Bihl M.L., Lang O. et al. *Cancer*, 2001, 91, p. 302-10.
9. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F. et al. *Ann Oncol.* 2003. 14, p. 123-30.
10. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. *How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma*. *Blood*, 2011, 117(16), p. 4208-4217.
11. Miller B. A., Chu K. C., Hankey B. F., Ries L. A. *Cancer incidence and mortality patterns among specific Asian and pacific Islander populations in the U.S.* *Cancer Causes Control*, 2008, 19(3), p. 227-256.
12. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. *Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в НМХЦ им. Н.И.Пирогова*. *Клиническая онкогематология*, 2018, 11(3), с. 234-240.
13. Radford J. *Early stage Hodgkin lymphoma*. *Hematol.Oncol.*, 2015, 33, p. 84-86.
14. Поддубной И.В., Савченко В.Г. *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний*. Буки Веди, 2016.
15. Skoetz N., Trelle S., Rances M. et al. *Effects at initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Oncol.*, 2013, 14, p. 943-952.
16. Винокуров А.А. *Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин*. *Клиническая онкогематология*, 2013, 6(3), с. 258-274.