

APECTAREA MĂDUVEI OASELOR ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN MEDIASTINALE

**Maria Robu, Ion Corcimar, Maria Popescu, Larisa Musteață,
Sanda Buruiană, Valentina Gladăș, Elena Corotaș**

Catedra Hematologie și Oncologie USMF "N. Testemițanu"

(șef – prof. univ. Ion Corcimar)

Summary

The involvement of bone marrow in the mediastinal non-Hodgkin's lymphomas

There were studied the clinical peculiarities, the frequency of bone marrow involvement in the mediastinal non-Hodgkin's lymphomas. It was established that involvement of bone marrow has been recorded in 36,4% of cases and has occurred in patients aged up to 60, predominantly in children. The risk factors in the appearance of bone marrow metastasis were the big size of the tumour formations of the primary focus.

Rezumat

Au fost studiate particularitățile clinice și frecvența afectării măduvei oaselor în limfoamele non-Hodgkin (LNH) mediastinale. S-a constatat că în LNH mediastinale afectarea măduvei oaselor s-a înregistrat în 36,4% cazuri și a avut loc la pacienții cu vârsta până la 60 de ani, preponderent la copii. Factori de risc în apariția metastazelor în măduva oaselor au fost dimensiunile mari ale formațiunilor tumorale ale focarului primar.

Actualitatea

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) rămân unele din cele mai complicate probleme în plan diagnostic și de tratament al oncohematologiei contemporane.

LNH pot afecta primar orice organ și țesut. Una din localizările primare complicate ale LNH sunt ganglionii limfatici mediastinali. Frecvența afectării lor primare în LNH constituie 2,5-10% (1,4,5,8,11). Actualitatea studierii LNH mediastinale este cauzată de particularitățile topografo-anatomice care face dificilă diagnosticarea precoce a acestei maladii. Este cunoscut că LNH mediastinale au o evoluție agresivă și un prognostic nefavorabil (3,7,12). Unii autori menționează afectarea frecventă a măduvei oaselor, care este considerată ca un factor prognostic nefavorabil în LNH mediastinale (2,4,6,9). Însă sunt lucrări contradictorii în care se arată că interesarea măduvei oaselor în LNH mediastinale are loc rar (3,8,10).

Astfel studierea frecvenței afectării măduvei oaselor și particularitățile clinice ale LNH mediastinale sunt actuale.

Scopul

Studierea particularităților clinico-morfologice și frecvenței afectării măduvei oaselor în LNH mediastinale.

Material și metode

Au fost studiate manifestările clinice, zonele de metastazare și frecvența afectării măduvei oaselor la 91 pacienți cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici mediastinali

în vârsta de la 3 până la 74 ani. Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat morfologic. Pentru stabilirea diagnosticului și determinarea variantei morfologice materialul pentru investigația histologică sau citologică a fost obținut prin toracotomie la 27 bolnavi, biopsia ganglionilor limfatici periferici – la 26, puncția ganglionilor limfatici mediastinali – la 5, puncția ganglionilor limfatici periferici – la 16. În 17 cazuri în legătură cu faptul că bolnavii au fost spitalizați în stare foarte gravă, cauzată de prezența sindromului de compresie a venei cava superior, a fost început tratamentul după indicații vitale, ulterior pe parcursul evoluției maladii diagnosticul a fost confirmat morfologic.

Gradul de răspândire a procesului tumoral a fost determinat conform Clasificării Clinice Internaționale, primită în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. Pentru precizarea gradului de răspândire a procesului tumoral, evidențierea zonelor de metastazare inițială și la etapa de generalizare a LNH s-au folosit examenul clinic, radiologic, ultrasonor, puncția sternală, trepanobiopsia cu cercetarea histologică a măduvei oaselor, puncția lombară cu investigarea lichidului cefalorahidian, examinarea radiologică și endoscopică a tractului gastrointestinal, fibroepifaringoscopia.

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

Rezultate și discuții

Repartizarea pacienților cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici mediastinali a arătat o frecvență mai înaltă în grupul de pacienți cu vârsta de 19-39 ani (45,1%). Mai rar LNH mediastinale s-au dezvoltat la copii și persoanele cu vârsta de 40-59 ani (23,0% și 25,3% respectiv). Rar au fost diagnosticate LNH mediastinale la bolnavii cu vârsta de peste 60 de ani (6,6%) (tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția pacienților cu LNH mediastinale în funcție de vârstă

<i>Vârsta, ani</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>
0 – 18	21	23,0
19 – 39	41	45,1
40 – 59	23	25,3
> 60	6	6,6
In total	91	100

Verificarea morfologică a diagnosticului a demonstrat că au predominat LNH agresive (95,6%). Variantele indolente ale LNH au fost diagnosticate doar la 4 pacienți cu vârsta de 37, 46, 63 și 74 de ani. Deci se poate de menționat, că LNH indolente rar au debutat în ganglionii limfatici mediastinali și s-au dezvoltat la vârsta de peste 35 ani.

Tabelul 2

Distribuția pacienților cu LNH mediastinale în funcție de stadiul clinic și vârstă

<i>Vârsta, ani</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	<i>Stadiul</i>			
		<i>I abs. (%)</i>	<i>II abs. (%)</i>	<i>III abs. (%)</i>	<i>IV abs. (%)</i>
0 – 18	21	-	8 (38,1)	1 (4,8)	12 (57,1)
19 – 39	41	9 (22,0)	11 (26,8)	-	21 (51,2)
40 – 59	23	8 (34,8)	4 (17,4)	2 (8,7)	9 (39,1)
> 60	6	-	-	1 (16,7)	5 (83,3)
În total	91	17 (18,7)	23 (25,3)	4 (4,4)	47 (51,6)

Conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptată în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971 mai mult de jumătate din bolnavi au fost diagnosticați în stadiile generalizate și anume în stadiul IV (tab. 2).

Simptomele de intoxicație generală au fost înregistrate în 56 (61,5%) cazuri și s-au manifestat preponderent prin febră și transpirație.

În stadiile generalizate LNH au fost considerate primar dezvoltate în mediastin datorită predominării în tabloul clinic a formațiunilor tumorale în această localizare. Afectarea ganglionilor limfatici mediastinali a fost asociată cu sindromul de compresie a venei cava superior la 30 (32,9%) pacienți, pleurezie exudativă în 37 (40,7%) cazuri.

Răspândirea procesului tumoral în alte grupuri de ganglioni limfatici a avut loc la 82 pacienți urmăriți până la stadiul III-IV. Frecvent au fost afectați ganglionii limfatici supraclaviculari (58,3%) după care au urmat cervicali și axilari (39,3% și 35,7% respectiv). Rar au fost antrenați în LNH mediastinale ganglionii limfatici abdominali și inghinali (17,1% și 8,9% corespunzător).

Focare extranodale au fost înregistrate în măduva oaselor (36,4%), țesutul pulmonar (35,1%), sistemul nervos central (23,4%), ficat (22,1%), splină (15,6%), pericard (15,6%), țesuturile moi (11,7%), oase (6,5%), testicule (5,2%). Alte organe și țesuturi au fost afectate rar. Metastaze în măduva oaselor s-au dezvoltat la 28 din 77 bolnavi urmăriți până la stadiul IV.

Afectarea măduvei oaselor a avut loc mai frecvent la copii (61,9%), mai rar la pacienții cu vârsta de 40-59 ani (33,3%) și 19-39 ani (27,3%). La persoanele cu vârsta de peste 60 de ani interesarea măduvei oaselor nu s-a depistat nici într-un caz. Deci riscul de apariție a metastazelor în măduva oaselor este mai mare la copii, deși rămâne destul de ridicat și la adulți până la vârsta de 60 de ani.

La majoritatea pacienților (96,4%) măduva oaselor a fost interesată în procesul tumoral în primele 12 luni ale bolii și doar într-un singur caz (3,6%) după 12 luni. La 12 (42,9%) pacienți afectarea măduvei oaselor a fost înregistrată odată cu stabilirea diagnosticului de LNH. La 10 (35,7%) bolnavi măduva oaselor a fost afectată în primele 6 luni ale bolii, pe fondalul tratamentului efectuat și în 5 (17,8%) cazuri – în următoarele 6 luni, deci până la 12 luni.

Aceste date ne permit să facem concluzia că în LNH mediastinale frecvent poate fi afectată măduva oaselor la persoanele de vârstă până la 60 de ani, preponderent la copii și în termeni destul de mici de la debutul maladiei.

Măduva oaselor a fost afectată doar la pacienții cu LNH agresive. La bolnavii de LNH indolente metastaze în măduva oaselor nu au fost înregistrate nici într-un caz.

În cazurile de afectare a măduvei oaselor la 18 (64,3%) pacienți au fost depistate modificări în analiza generală a sângelui care s-au manifestat prin anemie (72,8%), trombocitopenie (55,6%), leucocitele au variat de la $1,0 \cdot 10^9/l$ până la $33,0 \cdot 10^9/l$, însă în 77,7% cazuri au fost în limitele normei. În formula leucocitară au fost prezente celule blastice, care au variat de la 1% până la 81%.

Afectarea măduvei oaselor a fost confirmată prin cercetarea punctatului medular în 25 (89,3%) cazuri. Celulele blastice au constituit de la 39 până la 83%, morfologic și citochimic determinată varianta limfoblastică. La 3 (10,7%) pacienți analiza generală a sângelui, punctatul medular au fost în normă. Afectarea măduvei oaselor la acești bolnavi a fost confirmată doar prin trepanobiopsie. La cercetarea histologică a măduvei oaselor au fost depistate focare de celule blastice.

Este necesar de menționat, că la toți pacienții cu afectarea măduvei oaselor formațiunile tumorale în mediastin au fost de dimensiuni mari, mai mult de 10 cm și în 12 (42,9%) cazuri au fost însoțite de sindromul de compresie a venei cava superior.

Aceste date ne permit să presupunem că dimensiunile mari ale tumorii prezintă un risc de dezvoltare a metastazelor în măduva oaselor.

Se poate de accentuat și faptul, că din 9 pacienți la care a fost posibilă evacuarea completă a tumorii la efectuarea toracotomiei afectarea măduvei oaselor a avut loc doar într-un singur caz. Interesarea măduvei oaselor la acest pacient a fost diagnosticată doar prin trepanobiopsie, deoarece analiza generală a sângelui și punctatul medular au fost fără modificări. Aceasta încă odată ne confirmă că în LNH mediastinale dimensiunile mari ale tumorii au un rol important în dezvoltarea metastazelor în măduva oaselor.

În rezultatul tratamentului efectuat pacienților cu LNH mediastinale cu afectarea măduvei oaselor remisiune completă a fost obținută doar într-un singur caz (3,6%).

Supraviețuirea generală a bolnavilor de LNH mediastinale cu metastaze în măduva oaselor peste un an a constituit 36%, peste 2 ani – 7,2%, peste 5 ani – 3,6%. S-a observat că aproape toți pacienții au decedat în primul și în al doilea an al bolii.

Supraviețuirea generală a pacienților cu LNH mediastinale fără afectarea măduvei oaselor în aceeași termeni a fost egală cu 55,4%, 43,2%, 31,2% respectiv.

Rezultatele obținute mărturisesc despre o evoluție agresivă a LNH mediastinale, însă afectarea măduvei oaselor influențează esențial asupra evoluției bolii și duratei vieții pacienților.

Concluzii

1. În LNH mediastinale frecvent a avut loc interesarea în procesul tumoral a măduvei oaselor (36,4%).
2. În LNH mediastinale metastaze în măduva oaselor s-au dezvoltat la persoanele de vârstă până la 60 de ani, preponderent la copii (61,9%).
3. Măduva oaselor la pacienții cu LNH mediastinale a fost afectată preponderent în primul an al bolii (96,4%).
4. Dimensiunile mari ale focarului primar tumoral în LNH mediastinale prezintă un factor de risc de dezvoltare a metastazelor în măduva oaselor.

Bibliografie

1. Acquatella G., Insausti C.L., Garcia R. et al. Outcome of children with B cell lymphoma in Venezuela with the LMB-89 // *Pediatr. Blood Cancer*, 2004, 43 (5), 580-586.
2. Andrew D. Zelenetz, Jeremy S. Abramson, Ranjana H. Advani et al. Non-Hodgkin's Lymphomas. // *J Natl. Compr. Canc. Netw.* 2011, 9, 484-560.
3. Ashraf A. Abou-Ellella, Dennis D. Weisenburger, Julie M. Vose et al. Primary Mediastinal Large B-cell lymphoma: A Clinicopathologic Study of 43 Patients From the Nebroscia Lymphoma Study Group // *Journal of Clinical Oncology* 1999, 7, 3, 784-789.
4. Beau V. Duwe, MD, Daniel H. Steerman, MD. FCCP and Ali I. Musani, MD, FCCP. Tumors of the Mediastinum // *CHEST* 2005, 128, 4, 2893-2909.
5. Etienne B., Guillaud P.H., Loire R. et al. Aggressive Primary Mediastinal non-Hodgkin's lymphomas: a study of 29 cases // *European Respiratory Journal*, 1999, 13, 1133-1138.
6. Laurie H. Sehn, David W. Scott, Mukesh chhanabhai, Brian Berry et al. Impact of Concordant and Discordant Bone Marrow Involvement on Outcome in Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With R-CHOP // *Journal of Clinical Oncology* 2011, 29, 11, 1452-1457.
7. Lazzarino M., Orlandi E., Pauli M. et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary Mediastinal (thymic) B cell lymphoma: a multicenter study of 106 Patients // *Journal of Clinical Oncology* 1997, 15(4), 1646-1653.
8. Peter W.M. Johnson and Anrew J. Davies. Primary Mediastinal B-cell lymphoma // *Hematology*, 2008, 1, 349-358.
9. Randy Chung, Raymond Loi, Peter Wei et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predict a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index // *Blood* 2007, 11, 4, 1278-1282.

10. Seidemann K., Tiemann M., Lauterbach I. et al. Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma with Sclerosis in Pediatric and Adolescent Patients: Treatment and Results From Three Therapeutic Studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group // Journal of Clinical Oncology 2003, 21, 9, 1782-1789.
11. Джемуратов М.А., Жумбаев А.Р., Шаназарова М.М., Самиева Н.М. Редкий случай диссеминации лимфомы средостения // Сибирский Онкологический журнал 2007, 3, 23, 97-98.
12. Поддубная И.В. Современные подходы к терапии неходжкинских лимфом // Русский медицинский журнал 2001, 9, 22.

RECIDIVELE LA PACIENȚII CU LIMFOMUL HODGKIN ÎN DIFERITE GRUPE DE VÂRSTĂ

**Elena Oleinicova, Ion Corcimaru, Maria Robu, Larisa Musteață, Aliona Danilă,
Liliana Bejan, Natalia Sporîș**

Catedra Hematologie și Oncologie USMF "N. Testemițanu"
(șef – prof. univ. Ion Corcimaru)

Summary

Hodgkin's lymphoma relapses in patients with different age groups

In order to study recurrent Hodgkin's lymphoma among patients with different age groups were examined 376 patients aged between 2 and 86 years. It was established that in 87 of 237 (36,7%) patients in complete remission, recurrences were observed at various times. Relapses were observed among children in 28% of cases, at teenagers in 19%, at adults in 45,3% and at elderly in 48,6% of cases. Marginal recurrence was observed at children on the second year of complete remission, in adults - third and elderly patients - in the fifth year. Real relapses were observed in children one year later, and adults – 2,5 years after complete remission. Progression occurred in all age groups in the second - fourth year of remission. Therefore, regardless of patient's age, the highest numbers of relapses were established in the first two years after installation of complete remission.

Rezumat

Cu scopul studierii recidivelor la pacienții cu Limfomul Hodgkin în diferite grupe de vârstă au fost examinați 376 de pacienți cu vârsta de la 2 până la 86 de ani. S-a stabilit că la 87 din 237 (36,7%) pacienți în remisiune completă, au fost constatate recidivele în diverse perioade de timp. Au fost constatate recidivele la copii în 28,4%; adolescenți în 19%; la adulți în 45,3% și la bolnavi vârstnici în 48,6% de cazuri. Recidivele marginale s-au dezvoltat la copii în al doilea an de remisiune completă, la adulți – la al treilea, și la pacienții vârstnici – în al cincilea an - respectiv. Recidivele reale s-au depistat la copii peste un an, și la adulți – peste 2,5 ani. Progresarea procesului de baza a apărut la toate grupele de vârstă în al doilea - al patrulea an de remisiune. Prin urmare, indiferent de vârsta pacienților, cel mai mare număr de recidive a fost stabilit în primii doi ani după constatarea remisiunii complete.

Actualități

Necătând la succesele tratamentului Limfomului Hodgkin supravețuirea îndelungată a pacienților mai devreme sau mai târziu contribuie la apariția recidivelor maladiei. Recidivele (având în vedere - reapariția creșterii tumorale după finisarea tratamentului specific) conform datelor diferitor autori, apar aproximativ la 40% din pacienți în primii 2 ani după finisarea