

ACTUALITĂȚI
ÎN MANAGEMENTUL
LIMFOAMELOR NON-HODGKIN:
PROFILUL EPIDEMIOLOGIC
ȘI SOCIOECONOMIC

Vasile MUSTEAȚĂ,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic
[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).05)

Rezumat

Creșterea incidenței în populația aptă de muncă, diagnosticarea adesea tardivă și nivelul semnificativ de dizabilitate în limfoamele non-Hodgkin (LNH) pot fi considerate subiecte primordiale ale hematologiei clinice și managementului sănătății publice. A fost realizat un studiu secundar, calitativ, – o trecere în revistă a literaturii de specialitate, sub formă de articol de sinteză. Pentru realizarea obiectivului formulat, au fost consultate publicațiile științifice medicale din baza de date GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, căutate după cuvintele-cheie. Incidența LNH în țările occidentale constituie 14–19 cazuri noi la 100 de mii de locuitori (4% din tumori maligne). În ambele sexe, incidența LNH a corelat cu indicele de dezvoltare umană în funcție de țară. Ratele incidenței la începutul ultimului deceniu au variat semnificativ în funcție de regiunea geografică, fiind mai înalte la sexul masculin. În anii 2016, 2017, 2018, 2019 și 2020 incidența LNH (C82 – C85; C88, C96) în Moldova a fost corespunzător 5,9, 6,7, 5,1, 6,8 și 5,1, depășind indicele respectiv în celelalte hemopatii maligne, însă a manifestat tendință descrescătoare. LNH a provocat 6,8 milioane DALYs (ani de viață ajustați la dizabilități) în 2016, cu 98% parvenind din anii de viață pierduți și 2% din anii trăiți cu dizabilități. Determinantele primare ale costurilor au fost spitalizările (LNH agresive – 44%, LNH indolente – 50% din costurile totale) și vizitele în ambulatoriu (LNH agresive – 39%, LNH indolente – 34% din costurile totale).

Cuvinte-cheie: limfom non-Hodgkin, incidență, mortalitate, management

Summary

Updates in the management of non-Hodgkin's lymphomas: epidemiological and socio-economical profile

The increase of incidence in the working-age population, commonly late diagnosis and significant levels of disability in non-Hodgkin's lymphomas (NHL) may be considered as key topics of clinical hematology and public health management. An analytical study was performed – the narrative review of the literature under the form of a synthesis article. To achieve this goal, we searched by keywords for medical scientific publications in the database Google Search, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari. The incidence of NHL in Western countries is 14–19 new cases per 100000 of population (4% of all malignancies). In both sexes, the incidence of NHL corresponded to the country-related Human Development Index. The incidence rates at the beginning of the last decade varied significantly by geographic region, being higher in males. In 2016, 2017, 2018, 2019 and 2020 the incidence of NHL (C82 - C85; C88, C96) in Moldova was 5.9, 6.7, 5.1, 6.8 and 5.1, exceeded the respective index in other hematological malignancies, but manifested the decreasing tendency. NHL caused 6.8 million DALYs (disability-adjusted life-years) in

2016, with 98% coming from lost-life years and 2% from years lived with disabilities. The primary determinants of costs were hospitalizations (aggressive NHL – 44%, indolent NHL – 50% of total costs) and outpatient visits (aggressive NHL – 39%, indolent NHL – 34% of total costs).

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, incidence, mortality, management

Резюме

Актуальные аспекты менеджмента неходжкинских лимфом: эпидемиологический и социально-экономический профиль

Рост заболеваемости среди населения трудоспособного возраста, часто несвоевременная диагностика и значительный уровень инвалидности при неходжкинских лимфомах (НХЛ) могут рассматриваться как ключевые темы клинической гематологии и менеджмента общественного здравоохранения. Проведено аналитическое исследование – дескриптивный обзор литературы, в виде синтезирующей статьи. Для достижения поставленной цели проведён поиск, по ключевым словам, научных медицинских публикаций в базе данных GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari. Заболеваемость НХЛ в западных странах составляет 14–19 новых случаев на 100000 населения (4% от общего числа злокачественных новообразований). У обоих полов заболеваемость НХЛ соответствовала Индексу человеческого развития по странам. Показатели заболеваемости в начале последнего десятилетия значительно различались по географическим регионам, будучи выше у мужчин. В 2016, 2017, 2018, 2019 и 2020 годах заболеваемость НХЛ (C82 - C85; C88, C96) в Молдове была 5,9, 6,7, 5,1, 6,8 и 5,1 на 100000 населения, превысила соответствующий показатель при других злокачественных гемопатиях, но проявила тенденцию к снижению. НХЛ вызвала 6,8 миллиона DALYs (disability-adjusted life-years) в 2016 г., при этом 98% приходились на потерянные годы жизни и 2% – на годы, прожитые с инвалидностью. Основными определяющими затрат были госпитализации (агрессивные НХЛ – 44%, индолентные НХЛ – 50% от общих затрат) и амбулаторные визиты (агрессивные НХЛ – 39%, индолентные НХЛ – 34% от общих затрат).

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, заболеваемость, смертность, менеджмент

Introducere

LNH sunt proliferări clonale maligne ale celulelor țesutului limfoid [1, 2]. În prezent, LNH sunt

considerate ca cel mai frecvent grup de hemopatii maligne, incidența fiind în majorare continuă [1, 3, 4]. În majoritatea referințelor de specialitate este relatată creșterea morbidității prin limfoamele extra-ganglionare B-celulare, limfoamele foliculare și limfoamele ganglionare T-celulare [5]. În anul 2016, au fost înregistrate 461.000 de cazuri noi de LNH și 240.000 de decese din cauza progresării limfoproliferărilor maligne respective. Incidența LNH s-a majorat cu 45% în perioada anilor 2006 – 2016, de la 319.078 până la 461.000 de cazuri. La nivel mondial, LNH formează stadiul ridicat de DALYs (disability-adjusted life-years sau ani de viață ajustați la dizabilități) în raport cu hemopatiile benigne și neoplaziile mielo-proliferative cronice. Morbiditatea prin LNH crește odată cu înaintarea în vârstă, cu incidența maximă cuprinsă între 45 – 65 de ani [5, 6], maladiile afectând astfel populația aptă de muncă. Majorarea indicilor morbidității la populația aptă de muncă, diagnosticarea adesea tardivă a LNH și nivelul semnificativ de dizabilitate pot fi considerate subiecte primordiale ale hematooncologiei clinice și sănătății publice, servind drept argument pentru necesitatea cercetării particularităților epidemiologice, medico-sociale și manageriale ale acestora.

Scopul lucrării constă în identificarea și evaluarea particularităților epidemiologice ale LNH și evidențierea factorilor de impact socioeconomic pentru optimizarea managementului acestor limfoproliferări maligne.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu calitativ, secundar, trecerea în revistă a literaturii de specialitate, sub forma unui articol de sinteză. Articolul a totalizat și sistematizat diferite studii primare, dedicate aspectelor epidemiologice, socioeconomice și manageriale ale LNH. Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin analiza datelor literaturii mondiale de specialitate și ale statisticii oficiale privind limfoproliferările maligne respective. Pentru realizarea obiectivului formulat, au fost consultate publicațiile științifice medicale din baza de date GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, căutate după cuvintele-cheie: „limfom non-Hodgkin”, „incidență”, „prevalență”, „mortalitate”, „management”, „impact socioeconomic”. Au fost studiate peste 50 de surse bibliografice de referință, dintre care au fost identificate și selectate 29 de surse primare relevante, semnificative după scorul de impact, cu abordare științifică, reproductibilă și transparentă a temei puse în discuție, cu extragerea și analiza ulterioară a datelor. În scopul minimalizării erorilor, inițial s-a întocmit un exemplar de fișă de extragere a datelor, cu enumerarea tuturor elementelor ce urmează

a fi extrase din studiile primare. Pentru diversificarea concluziilor, rezultatele studiilor de peste hotare au fost suplinite cu datele cercetărilor epidemiologice din Republica Moldova în domeniul hemopatiilor maligne. Realizând o cercetare de tip calitativ, a fost întreprinsă sinteza narativă a datelor.

Actualitățile privind managementul LNH au fost studiate prin prisma următoarelor aspecte:

- incidența și mortalitatea prin LNH în funcție de aria geografică și nivelul indicelui de dezvoltare umană;
- stratificarea histopatologică a LNH;
- costurile relaționate de tratament al LNH.

Rezultate și discuții

În pofida realizărilor remarcabile în studierea aspectelor histopatologice și molecular-genetice ale LNH, cercetările privind incidența și prevalența lor variațională rămân limitate la număr și scop. Pentru efectuarea analizei situaționale, un studiu global a utilizat indicatorii statistici ai bazei de date GLOBOCAN, obținute pentru anul 2018 din 185 de țări, precum și înregistrările incidenței din Cancer Incidence in Five Continents (CI5) în scopul examinării trendurilor temporale [7, 8]. La nivel mondial, LNH constituie după frecvență a 5-9-a grupă de neoplazii maligne, cu aproape 509,590 de cazuri noi și 248.724 de decese estimate în 2018 [9]. Incidența în țările occidentale constituie 14-19 cazuri noi la 100 de mii de locuitori și se echivalează cu 4% din tumori maligne [1, 6]. Ratele incidenței la începutul ultimului deceniu au variat semnificativ în funcție de regiunea geografică, fiind mai înalte la sexul masculin, în special la evreii din Israel (incidența standardizată în funcție de vârstă de 17,6 la 100 de mii), la americanii albi (14,5 la 100 de mii), în Australia (15,3 la 100.000), Canada (13,7 la 100 de mii) și Portugalia (13,3 la 100 de mii). Particularitatea geografică similară a fost observată și la sexul feminin, cu cei mai înalți indicii de incidență înregistrați la populația din Israel (13,0 la 100.000), americanii albi (10,4 la 100 de mii), în Canada (10,0 la 100 de mii), Australia (12,3 la 100 de mii) și cei mai scăzuți – în Africa Mijlocie (2,8 la 100 de mii), Africa de Sud (1,6 la 100 de mii), Vietnam (3,5 la 100 de mii), India (3,6 la 100 de mii). LNH sunt situate pe locul 4 în clasamentul neoplaziilor maligne principale în Oman, Egipt, Bahrain, Qatar și Sudan.

În ambele sexe, s-a constatat incidența estimată a LNH în 2018, corelată în funcție de țară cu indicele de dezvoltare umană (Human Development Index), compus din indicatorii speranței de viață, educației și venitului pe cap de locuitor. Ratele superioare de incidență a LNH au fost frecvent întâlnite în țările clasificate ca posesoare a unui indice de dezvoltare umană foarte ridicat, în timp ce multe țări, apreciate

cu un indice de dezvoltare umană scăzut și mediu, au prezentat o incidență inferioară. Autorii rezumă că relația dintre rata incidenței LNH și nivelul Indicelui de dezvoltare umană pare a fi determinată de țări cu nivelul foarte ridicat al acestui indicator statistic compus.

Incidența LNH B-celulare este mai mică în Asia decât în țările occidentale și distribuția subtipurilor acestora, de asemenea, diferă [1, 10, 11]. Comparativ cu țările occidentale, la pacienții din Asia se constată o rată sporită de limfom al zonei marginale și o rată scăzută de limfom folicular și leucemie limfocitară cronică/limfom limfocitar din celule mici [12, 13, 14]. Diferențele respective reflectă probabil variații cunoscute ale susceptibilității genetice la LNH B-celulare între populațiile asiatice și occidentale [15, 16]. Pentru unele subtipuri histopatologice se presupune existența anumitor căi moleculare sau factori etiologici, care pot contribui la diferențele regionale în ratele de incidență. De exemplu, în pofida incidenței scăzute a limfomului folicular în Asia în raport cu populațiile occidentale, frecvența translocației *bcl-2*, caracteristică pentru acest tip histopatologic, este similară în populațiile sănătoase din ambele regiuni, sugerând că dezvoltarea limfomului folicular poate fi declanșată în Asia și în țările occidentale prin mecanisme diferite [17]. Cu toate acestea, incidența LNH crește atât la nivel global, cât și la cel regional.

Studiul epidemiologic efectuat în Coreea de Sud a demonstrat că incidența standardizată în funcție de vârstă a LNH B-celulare a crescut în dinamică de la 5,74 (IC 95%, 5,51 până la 5,98) la 100 de mii de locuitori în 2011 până la 6,96 (IC 95%, 6,72 până la 7,20) la 100 de mii de locuitori în 2015. Ratele de incidență standardizate în funcție de vârstă ale limfomului difuz B-macrocelular, limfomului din zona marginală și a limfomului folicular s-au majorat semnificativ ($p < 0,001$), cu creșteri similare observate la bărbați și femei [18]. Între 2011 și 2015, incidența limfomului difuz B-macrocelular a crescut cu 11%, a limfomului din zona marginală – cu 32%, iar a limfomului folicular – cu 25%. Incidențele standardizate în funcție de vârstă ale limfomului din celulele zonei mantaliei și a macroglobulinemiei Waldenstrom au rămas relativ stabile între 2011 și 2015, deși în macroglobulinemia Waldenstrom au existat anumite variații anuale ale morbidității la femei și bărbați. Prevalența LNH B-celulare brută și standardizată în funcție de vârstă a crescut constant în fiecare an și a fost de aproximativ 2,5 ori mai mare în 2015 decât în 2011. Din studiul epidemiologic sud-coreean rezultă că indicii de prevalență a fiecărui subtip al LNH B-celulare, de asemenea, au crescut. Prevalența ajustată în funcție de vârstă a limfomului difuz B-macrocelular s-a majorat de 1,8 ori, a leucemiei

limfocitare cronice/limfomului limfocitar – de 1,7 ori, a limfomului folicular – de 2,6 ori, a limfomului din celulele zonei mantaliei – de 4,0 ori, a limfomului din zona marginală – de 11,3 ori și a macroglobulinemiei Waldenstrom – de 1,6 ori ($P < 0001$). Creșterile par să fie similare la femei și bărbați în toate subtipurile LNH B-celulare.

În pofida implementării noilor agenți antineoplazici, autorii au constatat majorarea în dinamică a indicilor mortalității brute și standardizate în funcție de vârstă. Sursele bibliografice disponibile relevă că mortalitatea standardizată în funcție de vârstă a crescut cu 42% de la 1,33 la 100 de mii de locuitori în 2011 la 1,89 la 100 de mii de populație în 2015. Rata mortalității prin LNH a fost în creștere și anterior, estimându-se la 143.000 de decese în 1990 și la 210.000 de decese în 2010 [19]. Cea mai mare rată a mortalității prin LNH a fost raportată în Noua Zeelandă și Canada. Rata mortalității în Statele Unite a fost estimată la 1910 cazuri în 2018 [20] și la 3125 de cazuri în Canada în anii 1984-2014 [21]. Tendința similară din partea indicelui de mortalitate a fost observată în China, cu 52.100 de decese cauzate de această tumoare malignă (32.700 de bărbați și 19.400 de femei) în 2015 [22]. Rate înalte de mortalitate s-au înregistrat la bărbați și femei din Finlanda, cu 5 și 7 decese la 100.000 de locuitori. Cele mai ridicate rate de mortalitate din America de Sud și Centrală au fost constatate în Uruguay și Costa Rica, iar cele mai scăzute – în Guatemala, El Salvador [23]. Rata mortalității cauzată de LNH a crescut anual cu 2,5% din 1975 până în 1991, înregistrând și o tendință descendentă pe parcursul anilor 1991-1997 (1,6% anual). Ulterior, în perioada 2006-2011, rata mortalității a scăzut anual cu 3,1% [11,24].

Studierea mortalității în funcție de varianta morfologică a demonstrat că mortalitatea standardizată ajustată la vârstă s-a majorat în rândul bărbaților și femeilor în toate subtipurile LNH B-celulare, cu excepția femeilor cu macroglobulinemia Waldenstrom, la care rata mortalității a rămas invariabilă. Între 2011 și 2015, indicii mortalității din toate cauzele au crescut cu 35% la bolnavii de limfom difuz B-macrocelular, cu 49% la pacienții care sufereau de leucemie limfocitară cronică/limfomul limfocitar, 31% la persoanele bolnave de limfom folicular, majorarea fiind transcendentă în limfomul din celulele zonei mantaliei (172%), limfomul din zona marginală (77%) și macroglobulinemia Waldenstrom (121%) ($P < 0001$).

Cu suportul Secției monitorizare, evaluare, calitate și integrare a serviciilor de asistență medicală (SMECISAM) au fost generate și sistematizate datele statistice care reflectă bilanțul epidemiologic al hemopatiilor maligne în Republica Moldova și

plasamentul relaționat al LNH în perioada anilor 2016 – 2020 (Figura 1). Numărul pacienților cu hemopatii maligne diagnosticați *de novo* și luați la evidență în IMSP Institutul Oncologic în anii 2016, 2017, 2018, 2019 și 2020 a constituit respectiv 725, 802, 613, 628 și 536. În anii 2016, 2017, 2018, 2019 și 2020 incidența LNH (C82 – C85; C88, C96) a fost corespunzător 5,9, 6,7, 5,1, 6,8 și 5,1, depășind indicele respectiv în limfomul Hodgkin (C81) (1,3, 2,2, 1,5, 1,6 și 1,6), mielomul

diferența numerică semnificativă în stratificarea bolnavilor după criteriul urban/rural, spre deosebire de limfomul Hodgkin, în care prevalează pacienții din mediul urban. Din rezultatele sistematizate, se poate conchide că incidența și prevalența LNH în Republica Moldova sunt inferioare indicatorilor respectivi din țările Americii de Nord, Europei Occidentale, Israel, fiind totodată transcendente în raport cu țările Africii, Asiei Mijlocii și de Sud.

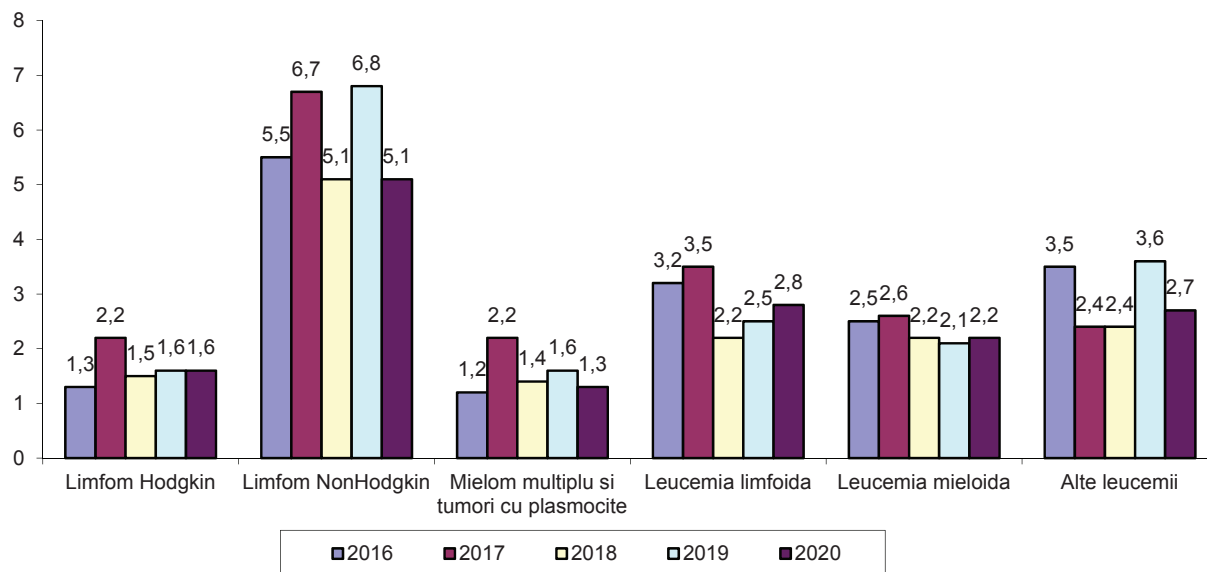


Figura 1. Incidența hemopatiilor maligne în funcție de entitatea nozologică, Republica Moldova, a. 2016-2020 (la 100 de mii)

multiplu și tumorile plasmocitare (C90) (1,2, 2,2, 1,4, 1,6 și 1,3), leucemiile limfoide (C91) (3,2, 3,5, 2,2, 2,5 și 2,8), leucemiile mieloida (C92) (2,5, 2,6, 2,2, 2,1 și 2,2) și alte leucemii (C93 – C95) (3,5, 2,4, 2,4, 3,6 și 2,7) și, totodată, manifestând o tendință spre descreștere. În structura morbidității prin hemopatii maligne, LNH au predominat (33,58%) asupra limfomului Hodgkin (10,26%), leucemiilor limfoide (18,28%) și leucemiilor mieloida (9,51%).

Incidența LNH, crescută comparativ cu alte hemopatii maligne, a servit drept prilej pentru studierea structurii morbidității în funcție de criteriul urban/rural, reieșind din disponibilitatea datelor statistice pentru perioada anilor 2014-2016. Numărul bolnavilor de limfoame maligne aflați la evidență în Centrul Consultativ-Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic la 1 ianuarie a anilor 2014, 2015 și 2016 a fost respectiv 1026 (442 (43,1%) – mediul rural, 584 (56,9%) – mediul urban), 1056 (455 (43,1%) – mediul rural, 601 (56,9%) – mediul urban), 1100 (487 (44,3%) – mediul rural, 613 (55,7%) – mediul urban) cu limfomul Hodgkin și 1314 (659 (50,1%) – mediul rural, 655 (49,9%) – mediul urban), 1369 (684 (49,9%) – mediul rural, 685 (50,1%) – mediul urban), 1484 (730 (49,2%) – mediul rural, 754 (50,8%) – mediul urban) cu LNH. În numărul total de pacienți cu LNH nu se observă

LNH a provocat 6,8 milioane (95% UI, 6,2 - 7,1 milioane) DALYs în 2016, cu 98% parvenind din anii de viață pierduți și 2% din anii trăiți cu dizabilități [3], ce plasează aceste limfoproliferații maligne în poziție mai favorabilă în raport cu leucemiile (10,2 milioane DALYs). La nivel global, în perioada de referință, 1 din 110 bărbați și 1 din 161 de femei au dezvoltat LNH pe parcursul vieții. Cele mai înalte rate au fost în țările cu Indicele socio-demografic ridicat (1 din 48 bărbați, 1 din 70 de femei), iar cele mai scăzute – în țările cu indicele socio-demografic mediu și scăzut (1 din 274 bărbați, 1 din 401 femei). La nivel mondial, cazurile de incidență au crescut între 2006 și 2016 cu 45% (95% UI, 38% – 48%), dintre care 17% se datorează creșterii ratelor de incidență specifică vârstei, 15% – schimbării structurii de vârstă a populației și 12% – creșterii populației. Între 1990 -2016, s-a constatat o creștere ușoară a ratelor de incidență standardizată în funcție de vârstă, cu tendințe similare pentru bărbați și femei și toate chintilele, cu excepția chintilei înalte a indicelui socio-demografic, unde ratele de incidență standardizată în funcție de vârstă cresc mai rapid. În mare parte, majorarea incidenței LNH poate fi explicată prin îmbunătățirea speranței de viață și creșterea populației – o tendință care poate fi parțial atribuită unei poveri reduse a altor boli comunitare

[25]. Totodată, impactul îmbătrânirii populației în raport cu creșterea populației asupra schimbărilor în cazurile de incidență diferă substanțial în funcție de aspectele dezvoltării socioeconomice. În pofida creșterii rapide a poverii tumorilor maligne în țările cu indicii socio-demografici scăzuți, oportunitățile dezvoltării LNH și ale ratelor de incidență standardizată în funcție de vârstă rămân superioare în țările cu indicii socio-demografici mai înalți.

Problema costurilor medicale ale tratamentului hemopatiilor maligne, în special ale LNH, este abordată cu regularitate în literatura științifică de specialitate. A fost întreprinsă o analiză retrospectivă de cohortă a costurilor directe la pacienții primar diagnosticați cu LNH și în grupul de control (subiecte fără diagnosticul oncologic), cu utilizarea bazei de date MarketScan® medical and drug claims database a angajatorilor ponderabili [26]. Analiza a fost realizată cu scopul de a demonstra dinamica costurilor relaționate cu LNH agresive prin examinarea costurilor asociate cu fazele de inducere, secundară și paliativă a tratamentului, precum și de a evalua consecințele economice ale eșecului tratamentului. S-a stabilit că pacienților cu LNH agresive ($n = 356$) și indolente ($n = 698$) le-au fost prestate servicii de sănătate cu costurile asociate ridicate în raport cu grupurile de control. Determinantele primare ale costurilor au fost spitalizările (LNH agresive – 44%, LNH indolente – 50% din costurile totale) și vizitele în ambulatoriu (LNH agresive – 39%, LNH indolente – 34% din costurile totale).

Prezintă interes științific și practic un studiu efectuat în populația aptă de muncă din SUA [27], care a evaluat costurile indirecte și pierderile productivității la locul de lucru asociate cu LNH, utilizând baza de date The MarketScan® Commercial Claims and Encounters and Health and Productivity Management Databases (2007–2013). În comparație cu grupul de control, pacienții cu LNH au suportat pierderi mai semnificative ale productivității la locul de lucru (31,99 de zile; 95% CI: 25,24 de zile, 38,73 de zile; $P < 0001$). După 12 luni de la stabilirea diagnosticului au fost majorate costurile indirecte asociate cu LNH (\$6302,34; 95% CI: \$4973,40, \$7631,28; $P < 0001$). În LNH agresive, costurile lunare medii ale tratamentului de inducere (\$10,970) și ale serviciului paliativ (\$9836) le-au depășit pe cele relaționate de faza secundară de tratament (\$3302). Costul mediu al eșecului tratamentului în tipurile histopatologice respective a fost \$14,174 pe lună și \$85,934 pe parcursul întregii perioade de studiu. Așadar, cheltuielile relaționate de tratament sunt mai înalte în LNH agresive, în raport cu cele indolente, în special în faza de inducere și a serviciului paliativ. Autorii au ajuns

la concluzia că eșecul tratamentului s-a dovedit a fi cel mai costisitor aspect al îngrijirii medicale.

Există studii care evaluează costurile economice ale progresării LNH în funcție de tipul histopatologic [28]. Utilizând baza de date privind cererile retrospective, un studiu a inclus 1002 bolnavi de LNH folicular grupați în loturi cu (268) și fără (734) progresare a procesului tumoral, tratați în secțiile de ambulatoriu. Peste 6 luni, costurile cumulative totale s-au echivalat cu \$21,621 la pacienții cu progresarea LNH folicular, depășind semnificativ costurile respective la pacienții fără progresare (\$5,226). Peste 12 luni, costurile cumulative totale au constituit \$30,890 la bolnavii la care a progresat tumoarea și \$8,704 la pacienții fără progresarea acesteia. Costurile standarde lunare medii pentru un pacient, peste 6 luni de supraveghere s-au estimat la \$2,667 în lotul bolnavilor la care a progresat tumoarea, fiind mai mari decât în lotul de pacienți fără progresare ($P < 0001$), cheltuielile relative fiind de 4 ori mai înalte. Diferențele dintre costuri au fost considerabile la toate categoriile de pacienți.

A fost studiat gradul utilizării resurselor sistemului de sănătate în cazurile de progresare a LNH. Pacienții cu progresarea procesului tumoral au făcut vizite în ambulatoriu de 23% mai frecvent în raport cu pacienții în remisiune ($P < 0001$). În lotul pacienților cu progresare s-a constatat frecvența de 2 ori mai mare de adresare pentru efectuarea investigațiilor de laborator în condiții de ambulatoriu ($P < 0001$). Pe fundalul progresării LNH a crescut semnificativ ponderea bolnavilor (72%) care au primit chimioterapie comparativ cu cei fără progresare (29%; $P < 0001$). În lotul pacienților cu progresare s-a constatat frecvența mai înaltă de vizite pentru chimioterapie combinată infuzională (1610,86) în raport cu lotul fără progresare (166,07; $P < 0001$), sugerând administrarea schemelor mai intensive de chimioterapie, întrucât majoritatea pacienților care nu au progresat au urmat terapie de mentenanță cu Rituximab. Progresarea LNH folicular a fost asociată cu frecvența mai înaltă (18%) a spitalizărilor și vizitelor în secțiile/unitățile de urgențe medicale în comparație cu cazurile de remisiune sau stabilizare a tumorii (4%; $p < 0.001$). Rezultatele obținute susțin ipoteza formulată de autori, conform căreia strategiile de tratament care treneză sau previn progresarea LNH folicular nu numai că ameliorează bilanșurile clinice, dar și asigură beneficiile economice substanțiale în vederea diminuării costurilor serviciilor medicale prestate. Un alt studiu [26] a demonstrat că, reieșind din costul standard lunar pentru un pacient, costurile medii ale eșecului tratamentului în LNH agresive au constituit \$14,174, fiind semnificativ superioare celor estimate în LNH folicular. Indicii ameliorați

ai supraviețuirii semnifică creșterea numărului de pacienți care trăiesc cu boala. Pacienții la care s-a constatat progresarea procesului tumoral, fiind tratați convențional, înregistrează o durată de viață relativ îndelungată [29].

Ca rezultat, medicii vor continua navigarea printre rețelele generoase ale opțiunilor terapeutice, ce va impune conștientizarea mai bună a consecințelor economice relaționate de maladia oncologică, tratamentul căreia va fi esențial pentru minimizarea povării pentru pacienți, personalul medical și societate.

Concluzii

Ratele superioare de incidență a LNH sunt caracteristice pentru țările cu un indice de dezvoltare umană ridicat, în timp ce statele cu indicele de dezvoltare umană scăzut și mediu prezintă o incidență inferioară.

Se stipulează că relația dintre rata incidenței LNH și nivelul indicelui de dezvoltare umană este determinată de țările cu nivelul ridicat al acestui indicator statistic compus.

În Republica Moldova, incidența LNH și ponderea acestora în structura morbidității prin hemopatii maligne rămâne în continuare mai înaltă în raport cu celelalte hemopatii maligne, însă manifestă tendința spre descreștere.

Comparativ cu țările occidentale, la pacienții din Asia se constată o rată sporită de limfom al zonei marginale și o rată scăzută de limfom folicular și leucemie limfocitară cronică/limfom limfocitar din celule mici.

Sinteza referințelor bibliografice denotă augmentarea cheltuielilor relaționate de tratamentul LNH agresive în raport cu LNH indolente, în special, în faza de inducere și în cadrul serviciului paliativ.

Eșecul tratamentului s-a dovedit a fi cel mai costisitor aspect al serviciilor medicale prestate pacienților cu LNH.

Optimizarea managementului LNH impune strategii de tratament care trenează sau previn progresarea LNH, întrucât acestea ameliorează bilanșurile clinice și asigură beneficii economice substanțiale în vederea diminuării costurilor serviciilor medicale prestate.

Bibliografie

1. Armitage J.O., Gascoyne R. D., Lunning M. A. et al. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2017, 390:298-310.
2. Carbone A. Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Discovering Diseases—Defining Their Features*. *Bloods*. 2020, 1:7-9.
3. Fitzmaurice C. et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018, 4(11):1553-1568.
4. Mehta J. et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasm in the United States. *Leuk. Lymphoma*. 2014, 55(3):595-600.
5. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Wierda W.G. et al. National Comprehensive Cancer Network, Non-Hodgkin lymphomas, version 4.2014. *J Natl Compr Canc Ne29tw*. 2014, 12: 1282-1303.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics. *Cancer J Clin*. 2016, 66: 7-30.
7. Miranda-Filho A., Piñeros M., Znaor A., Marcos-Gragera R. et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Causes&Control*. 2019, 30(5):489-499.
8. Tadmor T., Liphshitz I., Silverman B., Polliack A. Incidence and epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and risk of second malignancy among 22 466 survivors in Israel with 30 years of follow-up.. *Hematol Oncol*. 2017, 35(4):599-607.
9. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries: global cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018, 68(6):394-424.
10. Lee H., Park H. J., Park E. H., Ju H. Y. et al. Nationwide statistical analysis of lymphoid malignancies in Korea. *Cancer Res Treat*. 2018, 50:222-238.
11. Li Y., Wang Y., Wang Z., Yi D., Ma S. Racial differences in three major NHL subtypes: descriptive epidemiology. *Cancer Epidemiol*. 2015, 39(1):8-13.
12. Perry A. M., Diebold J., Nathwani B. N., MacLennan K. A., Muller Hermelink H. K., Bast M. et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016, 101:1244-1250.
13. Yoon S. O., Suh C., Lee D. H., Chi H. S., Park C. J. et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol*. 2010, 85:760-764.
14. Chuang S. S., Chen S. W., Chang S. T., Kuo Y. T. Lymphoma in Taiwan: review of 1347 neoplasms from a single institution according to the 2016 Revision of the World Health Organization Classification. *J Formos Med Assoc*. 2017, 116:620-625.
15. Bassig B. A., Cerhan J. R., Au W. Y., Kim H. N. et al. Genetic susceptibility to diffuse large B-cell lymphoma in a pooled study of three Eastern Asian populations. *Eur J Haematol*. 2015, 95:442-448.
16. Cerhan J. R., Slager S. L. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. 2015, 126:2265-2273.
17. Biagi J. J., Seymour J. F. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood*. 2002, 99:4265-75.
18. Kim J. S., Liu Y., Hwa Ha K., Qiu H. et al. Increasing Incidence of B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Occurrence of Second Primary Malignancies in South Korea: 10-Year Follow-up Using the Korean National Health Information Database. *Cancer Res Treat*. 2020, 52(4):1262-1272.

19. Farmanfarma K. K., Kiasara H. S., Hassanipour S., Salehiniya H. Non-Hodgkin's lymphoma in the world: An epidemiological review. *World Cancer Research Journal*. 2020, 7:1-6.
20. Leukemia&Lymphoma Society. Facts 2017-2018. Available from: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/PS80_Facts2017-2018.
21. Ye X., Mahmud S., Skrabek P., Lix L., Johnston J.B. Longterm time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada: a population-based study using cancer registry data. *BMJ Open*. 2017, 7:e 015106.
22. Luo D., Zhou T., Tao Y., Feng Y., Shen X., Mei S. Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016, 6:25768.
23. Diumenjo M. C., Abriata G., Forman D., Sierra M. S. The burden of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016, 44:S168-S177.
24. Howlader N., Morton L.M., Feuer E.J., Besson C., Engels E.A. Contributions of subtypes of non-Hodgkin lymphoma to mortality trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016, 25:174-179.
25. GBD 2016. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017, 390(10100):1151-1210.
26. Kutikova L., Bowman L., Chang S., Long S. R. et al. Medical costs associated with non-Hodgkin's lymphoma in the United States during the first two years of treatment. *Leukemia & Lymphoma*. 2006, 47(8):1535-1544.
27. Yu J.Y., Hansen R.N., Valderrama A., Carlson J.J. Indirect costs and workplace productivity loss associated with non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2016, 57(11):2636-2643.
28. Beveridge R., Satram-Hoang S., Sail K. Economic impact of disease progression in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2011, 52(11):2117-2123.
29. Gallagher C.J., Gregory W.M., Jones A.E. et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol*. 1986, 4:1470-1480.

Vasile Musteață, dr. șt. med.,
 conferențiar universitar,
 IP USMF „N. Testemițanu”,
 IMSP Institutul Oncologic,
 tel: 068595778,
 e-mail: vasile.musteata@usmf.md