

5. Douer D. Advances in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia. // Acta Haematol. – 2002 – 107 (1) – p. 1-17.
6. Ferraro F, Selleri C, Mele G. Et al. Late relapse of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and chemotherapy: report of two cases. // Ann Haematol. – 2004.- 9-83 (7). – p.484-486.
7. Löwenberg B, Griffin J.D., Tallman S.M. Acute Myeloid Leukemia and Acute Promyelocytic Leukemia // Abstract Haematol. – 2003.-2. P-124-134.
8. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96(4): p. 1247-1253.
9. Sanz A.M., Tallman M.S. and Lo-Coca F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. // Blood, 2005.- 105 (8).- p. 3049-3025.
10. Sanz A., Martin G., Gonzalez et al. Risk – adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the RETHEMA group. // Blood, 2004. – 130. – p. 1237-1243.
11. Miguel A.S., Martin S.T., Francesco Lo-Coco. Practice points, consensus, and controversial issues in the management of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Haematol.* – 2005.- vol.10, no.10, 806-814.

CARACTERISTICA RECIDIVELOR LA PACIENȚII CU LIMFOMUL HODGKIN ÎN STADIILE LOCALE

**Aliona Danila, Maria Robu, Elena Oleinicova, Larisa Musteață, Valentina Gladăș,
Sanda Buruiană, Maria Popescu**

(șef – prof. univ. Ion Corcimaru)

Catedra Hematologie și Oncologie USMF “N. Testemițanu”

Summary

The characteristics of relapses in patients with Hodgkin's lymphoma in local stages

There were studied clinical peculiarities of relapses in 38 patients aged from 14-68 with Hodgkin's lymphoma (LH) in local complete remission stages. It was established that recurrences developed more frequently in patients aged 21-40 years. The frequency of relapses was higher in patients with stage II of LH and in cases when primary location was in the mediastinum. It was observed that the later complete resolution is obtained during the treatment, there is the greater probability for the appearance of relapse. The relapses in patients with the local stages more frequently occurred within the first 2 years of complete remission with subsequent decrease in the following years.

Rezumat

Au fost studiate particularitățile clinice ale recidivelor la 38 pacienți cu limfomul Hodgkin în stadiile locale în vîrsta de la 14 pîna la 68 ani. S-a constatat că recidivele s-au dezvoltat mai frecvent la pacienții în vîrsta de 21-40 ani. Frecvența recidivelor a fost mai înaltă la pacienții cu stadiul II al limfomului Hodgkin și în cazurile localizării focarului primar în mediastin. S-a observat că cu cât remisiunea completă este obținută la o etapă mai tardivă a tratamentului cu atît mai mare este probabilitatea apariției recidivelor. Recidive mai frecvent au apărut în primii 2 ani după obținerea remisiunii complete cu scăderea lor ulterioară în următorii ani.

Actualitatea

Limfomul Hodgkin (LH) este una din puținele maladii oncologice care în ultimii 30 de ani se poate considera curabilă. Aceasta se datorează schimbării concepțiilor atitudinii față de tratamentul limfomului Hodgkin.

Supraviețuirea de lungă durată de 10 ani și mai mult a pacienților cu LH în stadiile locale conform datelor literaturii depășește 90% (2, 4, 9, 10).

Așa supraviețuire semnificativă a devenit posibilă datorită aplicării în stadiile locale ale LH a chimioterapiei în combinație cu radioterapia ce asigură o înaltă frecvență a remisiunilor complete. Însă, deși, eficacitatea tratamentului este înaltă la aproximativ 10-15% pacienți cu LH în stadiile locale după obținerea remisiunilor complete mai devreme sau mai tardiv apar recidive (1, 3, 6). Sunt încercări de-a evidenția unii factori de risc al dezvoltării recidivelor în LH printre care se menționează stadiul bolii, prezența simptomelor de intoxicare generală, dimensiunile tumorii, numărul de zone afectate (5, 7, 8). Însă nu se exclud și alți factori care rămân neidentificați.

De aceea studierea caracterului recidivelor este actuală și necesară pentru perfecționarea programelor de tratament a oricărui grup de maladii oncologice inclusiv și a LH.

Obiectivele

Studierea particularităților clinice ale recidivelor LH în stadiile locale.

Material și metode

Caracteristica clinică a recidivelor a fost studiată la 38 pacienți cu LH în stadiile locale cu remisiuni complete în vârsta de la 14 până la 68 ani (bărbați – 20, femei – 18). Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat morfologic. Pentru determinarea gradului de răspândire al LH s-au folosit examenul clinic, radiologic, ultrasonor, trepanobiopsia.

Remisiunea completă a fost obținută în rezultatul efectuării tratamentului combinat: 2-3 cicluri de polichimioterapie (PChT) după schemele ABVD, CVLP, ulterior radioterapia (RT) după program radical după care încă 3 cicluri de PChT după aceleași scheme. Doza sumară în focar a RT a constituit 40-44 Gy.

După obținerea remisiunii complete la 18 bolnavi s-a efectuat tratament de menținere cu cicluri de PChT odată în 3 luni în decurs de 2 ani. În 20 de cazuri tratament de menținere n-a fost aplicat.

Durata remisiunii complete a fost calculată din momentul constatării ei și până la apariția primelor semne ale recidivei.

Rezultate și discuții

Repartizarea bolnavilor în funcție de vârstă și sex a evidențiat că recidivele la pacienții cu LH în stadiile locale s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele în vârstă de 21-40 ani (tabelul 1).

Majoritatea pacienților cu recidive ale LH în stadiile locale (81,5%) au fost diagnosticați cu varianta morfologică scleroză nodulară și numai 13,2% - mixtcelulară. În 5,3% cazuri varianta morfologică n-a fost identificată.

Tabelul 1

**Distribuția bolnavilor
cu recidive ale LH indolente în stadiile locale în funcție de vârstă și sex**

<i>Vârsta, ani</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	<i>Sexul</i>	
		<i>bărbați</i>	<i>femei</i>
14 – 20	10	6	4
21 – 40	20	9	11
41 – 60	7	4	3
> 60	1	1	-
In total	38	20	18

Conform Clasificării Clinice Internaționale, primită în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971 la 7 (18,4%) bolnavi inițial a fost constatat stadiul I și la 31 (81,6%) - stadiul II. Simptomele de intoxicare generală au fost prezente la 11 pacienți cu LH în stadiul II și s-au manifestat preponderent prin febră și pierdere ponderală. Se poate de constatat că majoritatea pacienților cu recidive ale LH au fost inițial în stadiul II al maladiei. Aceasta ne confirmă că cu cât este mai răspândit procesul tumoral cu atât mai mare este probabilitatea de dezvoltare a recidivelor.

Dezvoltarea recidivelor depinde și de localizarea focarului primar al LH. Cu aceeași frecvență recidivele au fost depistate în LH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici supraclaviculari și mediastinali, după care au urmat cervicali (tab. 2). Însă este necesar de menționat că din 7 bolnavi la care inițial a fost stabilit stadiul I la 6 (85,7%) din ei focarul primar a fost localizat în mediastin. Deci afectarea primară a ganglionilor limfatici mediastinali în LH prezintă un risc de dezvoltare a recidivelor chiar și în stadiul I al bolii.

Studierea frecvenței recidivelor în funcție de dimensiunile tumorii ne denotă că în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici mediastinali recidivele au apărut mai frecvent la pacienții cu umbra mediastinului mai mare de 10 cm (64,3%). Însă la pacienții cu afectarea primară a ganglionilor limfatici periferici corelarea recidivelor cu dimensiunile tumorii a lipsit. Majoritatea pacienților (70,8%) au avut dimensiunile tumorii < 5 cm. Aceasta se poate de explicat prin faptul că ganglionii limfatici periferici sunt localizări vizuale și posibil au fost mai puțini bolnavi care s-au adresat cu dimensiunile tumorii mai mari de 5 cm. Alt motiv poate fi că probabil la o parte din pacienți care s-au adresat cu dimensiunile mari ale ganglionilor limfatici periferici n-a fost obținută remisiune completă.

Tabelul 2

**Frecvența recidivelor la pacienții cu LH în stadiile locale
în funcție de stadiul clinic și localizarea focarului primar al tumorii**

<i>Localizarea focarului primar</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	<i>Stadiul</i>			
		<i>I A abs. (%)</i>	<i>II B abs. (%)</i>	<i>II A abs. (%)</i>	<i>II B abs. (%)</i>
Ganglionii limfatici: cervicali	8	-	-	4 (50,0)	4 (50,0)
supraclaviculari	14	1 (7,1)	-	9 (64,3)	4 (28,6)
axilari	2	-	-	2 (100)	-
inghinali	-	-	-	-	-
mediastinali	14	6 (42,9)	-	5 (35,7)	3 (21,4)
abdominali	-	-	-	-	-
În total	38	7 (18,4)	-	20 (52,6)	11 (29,0)

S-a observat ca procentul recidivelor este mai mic la pacienți la care remisiunea completă a fost obținută după primul ciclu de PChT (2,7%). S-a constatat o creștere treptată a recidivelor în cazurile când remisiunea completă a fost înregistrată după ciclul II, III de PChT (15,8-34,2% respectiv) și RT (47,3%) (tabelul 3).

Tabelul 3

**Distribuirea pacienților cu recidive ale LH în stadiile locale
în funcție de etapa de tratament după care a fost obținută remisiunea completă**

<i>Etapa de tratament după care a fost obținută remisiunea completă</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>
I PChT	1	2,7
II PChT	6	15,8
III PChT	13	34,2
RT	18	47,3
În total	38	100

Prin urmare apariția recidivelor a fost în funcție de etapa tratamentului după care a fost obținută remisiunea completă. Cu cât remisiunea completă este obținută la o etapă mai tardivă a tratamentului efectuat cu atât mai mare este probabilitatea dezvoltării recidivelor la pacienții cu LH în stadiile locale.

La mai mult de jumătate de bolnavi (57,9%) a avut loc avansarea LH. Recidive locale și recidive cu avansarea LH au fost constatate mai rar (18,4 și 23,7% corespunzător).

Recidive precoce până la un an au fost înregistrate la 12 (31,6%) bolnavi, tardive în 26 (68,4%) cazuri. Un număr mai mare de recidive tardive (46,2% au apărut în al doilea an după obținerea remisiunii complete cu scăderea lor ulterioară în următorii ani.

Este necesar de menționat că recidivele LH au fost depistate la 18 (47,4%) bolnavi la care după obținerea remisiunii complete s-a efectuat tratament de menținere în decurs de 2 ani. În 7 (18,4%) cazuri – pe fond de tratament de menținere (I-II ciclu de PChT) de reinducere. 13 (34,2%) pacienți cu recidive ale LH au fost fără tratament de menținere.

Concluzii

1. Recidivele LH în stadiile locale s-au dezvoltat mai frecvent la pacienții în vârstă de 21-40 de ani.
2. Frecvența recidivelor a fost mai înaltă la bolnavii cu stadiul II al LH.
3. Un factor de risc al apariției recidivelor poate fi considerat localizarea primară a LH în mediastin.
4. Dezvoltarea recidivelor la pacienții cu LH în stadiile locale este în funcție de etapa tratamentului după care a fost obținută remisiunea completă.
5. Recidive la bolnavii de LH în stadiile locale s-au dezvoltat preponderent în primii 2 ani.

Bibliografie

1. Alan R. Yuen, MD, Sandra J. Horning, MD. Hodgkin's Disease: Management of First Relapse // *Oncology* 1996, 10, 2.
2. Ercole Brusamolino, Angelo Michele Carella. Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma: facts and perspectives // *Haematologica* 2007, 92, 1, 6-10.
3. George P. Canellos, MD, Peter M. Mauch, MD. Treatment of relapse of classical Hodgkin lymphoma after initial chemotherapy // <http://www.Uptodate.Com/contents/treatments-of-relapse-of-classical-hodgkin-lymphoma-after-initial-chemotherapy>, 2011.
4. Meyer R.M. Is there convincing evidence for the use of chemotherapy alone in patients with limited stage Hodgkin's lymphoma // *Eur. J. Haematol. Suppl.* 2005, 66, 115-120.
5. Nancy L. Barlett. Therapies for Relapsed Hodgkin Lymphoma: Transplant and Non-Transplant Approaches Including Immunotherapy // <http://asheducationbookhematologylibrary.org/cgi/content/full/2005/1/245>.
6. Specht L., Gray R.G., Clarke M.J., Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long – term outcome of early - stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3.888 patients. // *J. Clin. Oncol.* 1998, 16, 830.
7. Volker Diehl, Roman K. Thomas, Daniel Re. Hodgkin Lymphoma – Diagnosis and Treatment.// *The Lancet Oncology*, 2004, 5.
8. Даценко П.В., Панышин Г.А., Сотников В.М. и др. Стратегия комбинированного лечения лимфомы Ходжкина // *Поволжский Онкологический вестник*, 2010, 1, 53-67.
9. Демина Е.А. Современные подходы к лечению лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина). *Современная Онкология* 2002, 4, 1, 29-33.
10. Демина Е.А., Ткачев С.И., Тумян Г.С. и др. Современная химиолучевая терапия у больных лимфомой Ходжкина (30-летний опыт лечения).// *Гематология и трансфузиология*, 2007, 1, 19-25.