

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

tratamentului [6,7,8,9]. Recidiva este un acces nou de boală în timp nu mai devreme de 6 luni de la începutul tratamentului specific primar, în condițiile constatării remisiunii complete [13].

M.Spittle cu coautorii [7] au prezentat datele din studiul unde sunt evaluate rezultatele tratamentului radioterapeutic la 462 de pacienți cu Limfomul Hodgkin. La 114 din 462 de pacienți (24,7%) s-au constatat recidive, din care: la 48% de bolnavi recidivele s-au dezvoltat în primul an după finisarea tratamentului radiant, la 42% din pacienți – la al doilea an, și la 10% - la al treilea an respectiv. În literatura accesibilă noi nu am întâlnit datele analizei studiilor despre recidivele la bolnavi cu Limfomul Hodgkin în diverse grupe de vârstă.

În studii, dedicate Limfomului Hodgkin la copii, există numai date unice despre recidive [1,3,11,12]. După lucrările lui L.A. Durnov [11], reluarea bolii de bază s-a constatat la 26,6%. R. Jenkin cu coautorii [1] au constatat că recidivele au apărut la 58 din 109 de copii (53,2%). După datele lui B.A. Colgin [12] recidivele s-au dezvoltat în 46,9%, cu durata remisiunii de la 2 până la 34 de luni.

Scopul acestui studiu constă în evaluarea frecvenței apariției recidivelor la bolnavii cu Limfomul Hodgkin în diferite grupe de vârstă.

În realizarea acestui scop au fost trasate următoarele **sarcini**:

1. De a determina frecvența apariției recidivelor în dependență de vârsta pacienților.
2. De a studia caracterul recidivelor în diferite grupe de vârstă.
3. De a aprecia perioadele de timp de dezvoltare a recidivelor în dependență de vârsta pacienților.

Material și metode

Au fost examinați 376 de pacienți în vârsta de la 2 până la 86 de ani (barbati – 237, femei – 139), copiii (cu vârsta pînă la 14 ani) au constituit 137 de pacienți, adolescenți (15-19 ani) – 34, adulți – 152, și pacienții vârstnici – 53 de persoane. Repartizarea pacienților conform vârstei și genului este prezentat în tabelul №1.

Tabelul 1

Distribuirea pacienților după vârstă și sex

| Vârsta (ani) | Numărul de pacienți | | Sexul | | | | Raportul de sex (b:f) |
|----------------------|------------------------|------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------------------------|
| | | | bărbați | | femei | | |
| | abs. | % | abs. | % | abs. | % | |
| Copii 2-14 | 137 | 36,4 | 104 | 75,9 | 33 | 24,1 | 3,2:1 |
| Adolescenți 15-19 | 34 | 9,0 | 20 | 58,8 | 14 | 41,2 | 1,4:1 |
| Adulți 20-49 | 152 | 40,4 | 81 | 53,3 | 71 | 46,7 | 1,1:1 |
| Vârstnici 50-86 | 53 | 14,1 | 32 | 60,4 | 21 | 39,6 | 1,5:1 |
| Total | 376 | 100 | 237 | 63 | 139 | 37 | 1,7:1 |

Dignosticul Limfomului Hodgkin la toți bolnavii a fost confirmat morfologic. Varianta histologică a fost determinată în conformitate cu criteriile clasificării Lukes [2]. Varianta cu predominare limfoidă este confirmată la 31 de pacienți, scleroză nodulară – la 88, cu celularitate mixtă – 232 și depleție limfoidă – la 25 pacienți respectiv (tabelul № 2).

Tabelul 2

Distribuirea pacienților cu Limfomul Hodgkin conform variantei morfologice

| <i>Varianta histologică</i> | <i>Numărul pacienților</i> | |
|-----------------------------|----------------------------|------------|
| | <i>abs.</i> | <i>%</i> |
| Predominare limfoidă | 31 | 8,2 |
| Scleroză nodulară | 88 | 23,4 |
| Celularitate mixtă | 232 | 61,7 |
| Depleție limfoidă | 25 | 6,7 |
| Total | 376 | 100 |

Pentru stadializarea procesului a fost folosită Clasificarea Clinică Internațională, primită în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. La toți bolnavii s-au efectuat rentghenografia organelor cutiei toracice, tomografia mediastinului la nivelul bifurcației traheii, examenul ultrasonor al organelor abdominale, la necesitate – scintigrafia oaselor scheletului, ficatului și splinei. Repartizarea pacienților conform gradului de extindere a procesului tumoral este prezentat în tabelul №3.

Tabelul 3

Distribuirea pacienților după stadiile clinice

| Stadiile clinice | Numărul pacienților | |
|-------------------------|----------------------------|------------|
| | abs. | % |
| IA | 78 | 20,7 |
| IB | 10 | 2,7 |
| IIA | 97 | 25,8 |
| IIB | 46 | 12,2 |
| IIIA | 37 | 9,6 |
| IIIB | 33 | 8,8 |
| IVA | 19 | 5,1 |
| IVB | 56 | 14,9 |
| Total | 376 | 100 |

Au fost examinați 231 de pacienți în stadiile locale (I-II) și 145 de pacienți în stadiile generalizate (III-IV). Simptomele de intoxicare au fost prezente la 145 de bolnavi.

Toți bolnavii în stadiul I și II au primit tratamentul cu cicluri de polichimioterapie (PChT), după care au urmat radioterapie după program radical și în stadiul III – după program desfășurat. Dacă în stadiile locale nu erau posibilitați pentru efectuarea tratamentului planificat, bolnavii au primit tratamentul radioterapeutic la focare cu monochimioterapie (MChT). 54 de pacienți au primit tratamentul radiant la focarele tumorale. Tratamentul cu cicluri de PChT și MChT a fost indicat în stadiile generalizate.

Efectul terapeutic după tratamentul specific a fost analizat după criterii acceptate [9]. Remisiune completă include normalizarea volumului ganglionelor limfatici afectați și normalizarea datelor de laborator. Remisiune incompletă sau parțială se consideră în cazurile când ganglionii limfatici s-au diminuat în dimensiuni până la 50% de la nivelul inițial și cazurile când datele de laborator nu s-au normalizat. Lipsa efectului terapeutic a fost constatată în cazurile de diminuare minimală a elementelor tumorale, ori în cazuri de progresare rapidă (în timp de 2 săptămâni) a maladiei de bază. Stabilirea caracterului recidivelor a fost determinată în conformitate cu recomandările lui G.D. Baisogolov și coautorii [9]: recidivele marginale (care apar pe marginile zonelor de iradiere), recidivele reale (reaparitia tumorii in zona iradiată),

progresarea (aparitia focarelor noi a maladiei de baza în ganglioni ori organe precedent neafectate).

Rezultate și discuții

După tratamentul specific, efectul pozitiv a fost determinat la 85,4% din pacienți, din care în 63,1% de cazuri (237 de pacienți) a fost constatată remisiune completă (tab.4).

Tabelul 4

Distribuirea pacienților după eficacitatea tratamentului

| Grupe de vârstă (ani) | Numărul de pacienți | Rezultatele tratamentului | | | | | |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|----------------------|-------------|------------|-------------|
| | | Remisiune completă | | Remisiune incompletă | | Fără efect | |
| | | abs. | % | abs. | % | abs. | % |
| Copiii 2-14 | 137 | 95 | 69,3 | 26 | 19 | 16 | 11,7 |
| Adolescenți 15-19 | 34 | 21 | 61,8 | 9 | 26,5 | 4 | 11,8 |
| Adulți 20-49 | 152 | 86 | 56,6 | 38 | 25 | 28 | 18,4 |
| Vârstnici 50-86 | 53 | 35 | 66 | 11 | 20,8 | 7 | 13,2 |
| Total | 376 | 237 | 63,1 | 84 | 22,3 | 55 | 14,6 |

La 87 din 237 (36,7%) pacienți în remisiune completă au fost constatate recidivele la diverse perioade de timp. Au fost constatate recidivele: la copii în 28,4%, la adolescenți în 19%, la adulți în 45,3% și la bolnavii vârstnici în 48,6% de cazuri (tab.5).

Tabelul 5

Distribuirea pacienților conform apariției recidivelor în diferite grupe de vârstă

| Grupe de vârstă (ani) | Numărul de pacienți în remisiune completă | Recidivele | |
|--------------------------|--|------------|-----------|
| | | abs. | % |
| Copii 2 - 14 | 121 | 95 | 27 |
| Adolescenți 15 - 19 | 30 | 21 | 4 |
| Adulți 20 - 49 | 124 | 86 | 39 |
| Vârstnici 50 - 86 | 44 | 35 | 17 |
| Total | 319 | 237 | 87 |

Progresarea bolii s-a remarcat în cele mai dese cazuri (67,8%). Recidive în zonele iradiate s-au notat mai rar: recidivele marginale s-au dezvoltat în 16,1% de cazuri, și recidivele reale s-au depistat la 9,2% de pacienți (tab.6).

Tabelul 6

Distribuirea pacienților conform caracterului recidivelor și timpului apariției acestora

| Caracterul recidivelor | Recidivele | | |
|--|------------|------------|-------------------------------------|
| | abs. | % | Durata medie de remisiune (luni) |
| Recidivele marginale | 14 | 16,1 | 39,6 |
| Recidivele reale | 8 | 9,2 | 21 |
| Recidivele marginale, recidivele reale + progresarea bolii de baza | 6 | 6,9 | 30 |
| Progresarea bolii de baza | 59 | 67,8 | 46 |
| Total | 87 | 100 | 41,6 |

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 cincelea an – respectiv (în medie după 39,6 luni). Recidivele s-au depistat la copii peste un an (în medie după 21 de luni). Progresarea procesului de bază a aparut la toate grupele de vârstă în al doilea - al patrulea an de remisiune (în medie după 46 luni). Afișarea simultană a Limfomului Hodgkin în zonele iradiate și noniradiate au fost doar la copiii și adulții în al doilea și al treilea an de remisiune completă.

Concluzii

1. La pacienții cu Limfomul Hodgkin recidivele apar la 36,7% dintre pacienții cu remisiune completă.
2. Recidivele în zonele iradiate la copii și adulți apar mai frecvent decât la pacienții vârstnici.
3. Indiferent de vârsta pacienților, cel mai mare număr de recidive a fost stabilit în primii doi ani după constatarea remisiunii complete. Apariția recidivelor în al treilea și al patrulea an de remisiune a fost semnificativ mai mică, iar peste 5 ani – practic nu a fost registrată.

Bibliografie

1. Jenkin R.D., Freedman M., M-C Clure et al. Hodgkin's disease in children //Cancer 1979, 44, 1, 80-86.
2. Lukes K.J. Criteria for involvement of Lymph node, Bone Marrow, Spleen and liver in Hodgkin's disease. // Cancer Res., 1971, 31: 1755-1767.
3. Metzger M.L., Hudson M.M., Krasin M.T. et al. Initial response to salvage therapy determines prognosis in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma patients //Cancer 2010, 15 (18), 4376-84.
4. Ng A.K., Li S., Neuteg D., Silver B. et al. Comparison of MOPP versus ABVD as salvage therapy in patients with relapse after radiation therapy for Hodgkin's disease // Ann. Oncol. 2004, 15(2) 270-5.
5. Rozenberg S.A. Report of Committee on staging of Hodgkin's disease. //Cancer Res., 1966, 26: 1310-1313.
6. Rueda Dom. Anguer A., MAjriquez A., Guma et al. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD after 7 years of a prospective study. // Ann Oncol. 2004, 15(12), 1798-804.
7. Spittle M., Harmez C.L., Kassady T.D., Kaplan H.S. Analysis of primary relapses after radiotherapy in Hodgkin's disease // Natl. Cancer Inst. Monogr. 1973, 36, 497-508.
8. Trelle S., Sezer O., Naumann R., Rummel M. et al. Bortezomid in combination with dexamethasone for patients with relapsed Hodgkin's lymphoma: results of prematurely closed phase II study, Haematologica 2007, 92(4) 568-9.
9. Байсоголов Г.Д., Хмелевская З.И., Шишкин И.П. Клиника первых рецидивов у больных лимфогранулематозом после лучевого лечения по радикальной программе // Мед. радиол., 1978, 6, 3-7.
10. Гарин А.М., Трапезников Н.Н. Новые предложения Всемирной организации (ВОЗ) по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных. // Вопр. онкол., 1978, 6: 44-47.
11. Дурнов Л.А., Ермаков Е.С., Семенцева К.В. Злокачественные лимфомы у детей // М. Медицина 1979.
12. Колыгин Б.А. Лимфогранулематоз у детей // Ленинград, 1983, 144.149.
13. Симбирцева А.П., Л. Холсти. Лимфогранулематоз // Москва, 1985, 269-270.