

LIMFOAMELE NON-HODGKIN CU AFECTAREA PRIMARĂ A SPLINEI

Larisa Ciobanu, Vasile Musteață

Catedra Hematologie și Oncologie, USMF „N. Testemițanu”

Summary

Non-Hodgkin's lymphomas with primary involvement of the spleen

Primary spleen Non-Hodgkin lymphoma (NHL) currently remains the least studied of all malignant lymphomas. NHL prolymphocytic and lymphoma are frequently registered histological types. The most predominant by affected age group is 50-80 years, with an average age of 65.2 years. People in rural areas dominate the structure of the affected population. Pensioners get sick more often. Most of the patients are detected in the IV stage tumor. Splenomegaly is a main clinical symptom. Cytopenias with leukemia are typical laboratory results with an important diagnostic value. Splenectomy in combination with conventional chemotherapy is the most effective treatment method.

Rezumat

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) primare ale splinei la moment rămân a fi cel mai puțin studiate din totalul limfoamelor maligne. LNH prolimfocitar și limfoblastic sunt tipurile histologice frecvent înregistrate. Grupul de vârstă predominant afectat este 50-80 de ani, cu o medie de vârstă de 65,2 ani. Persoanele din mediul rural domină în structura populației afectate. Pensionarii se îmbolnăvesc mai des. Majoritatea bolnavilor sunt depistați în stadiul IV al tumorii. Splenomegalia este un simptom clinic principal. Citopeniile cu leucemizare sunt rezultatele caracteristice de laborator, cu o valoare diagnostică importantă. Splenectomia în combinație cu chimioterapia convențională constituie cea mai efektivă metodă de tratament.

Actualitatea

LNH prezintă una din cele mai frecvente forme de hemoblastoze, reprezentând aproximativ 4% din totalitatea cancerului și se plasează pe locul 7 după frecvență între toate tipurile de cancer. Raportul de sex (bărbați : femei) constituie 1,4:1 [1,4].

Conform datelor din literatura mondială pe temă, vârsta pacienților variază între 20 și 80 ani.

Morbiditatea LNH crește cu vârsta atingând cel mai înalt nivel la persoanele de peste 50 de ani [16]. Indicele morbidității prin LNH în Republica Moldova constituie 4,1 la 100.000 de populație. Morbiditatea este mai înaltă la bărbați (4,7) decât la femei (3,6).

Afectarea primară a splinei de LNH variază în publicațiile pe temă în limitele 1,0 - 6,3 % din totalul entităților limfoproliferative, fiind la momentul dat cel mai puțin cercetate. [1,3,6].

Incidența diverselor variante morfologice ale LNH lienal este dificil de estimat [1,7], majoritatea comunicărilor atestă că cel mai frecvent se depistează limfomul splenic limfocitar (conform Working Formulation și Lukes-Collins Classification), care se cifrează la 22 - 55 % din ansamblul de LNH primare ale splinei. Limfomul macrocelular se înregistrează la 15 - 30 % pacienți [3,6]. Varianta mixtcelulară sau prolimfocitar-limfoblastică (conform clasificării O.M.S.) se întâlnește la 4 - 15 % bolnavi de limfom lienal. LNH splenic cu celule limfoide mici clivate constituie 6,5 - 10,6 % cazuri [2,5].

Până în prezent lipsesc criteriile clar determinate de diagnostic al LNH lienale primare în stadiile generalizate. La ora actuală metoda de elecție în tratamentul LNH primare a splinei este SE în asociere cu chimioterapia convențională.

Obiectivele

1. Studiarea aspectelor epidemiologice al LNH primare ale splinei.

2. Studiarea aspectelor clinice a LNH primare ale splinei în funcție de varianta morfologică și stadiul clinic al tumorii.
3. Studiarea aspectelor hematologice în funcție de varianta morfologică, stadiul clinic și elaborarea algoritmului de diagnostic al LNH lienale primare.
4. Evaluarea eficacității nemijlocite și la distanță a diferitor metode de tratament a LNH cu afectarea primară a splinei, precum și reacțiile adverse la tratament ale acestei patologii.

Material și metode

Pentru realizarea obiectivelor trasate au fost incluși în studiu 52 pacienți care s-au aflat sub supravegherea Centrului Hematologic al Institutului Oncologic din Moldova în perioada anilor 2005-2011. Pentru realizarea scopului și obiectivelor cercetării am examinat și selectat riguros pacienții diagnosticați cu LNH primare ale splinei. Din acest număr de bolnavi 24 au fost diagnosticați cu LNH lienale primare cu afectarea măduvei osoase și leucemizare, 21 dintre ei includ și afectarea ficatului, iar 7 bolnavi pe lângă afectarea primară a splinei au inclus și ganglionii limfatici periferici. Bărbați au fost 15, femei – 37. Vârsta bolnavilor a variat între 50-80 de ani (media de vîrstă-65,2 ani). A prevalat grupul de pacienți în vîrstă de peste 60 de ani (59,6%). Pentru fiecare pacient a fost aplicat protocolul clinic stabilit inițial.

Studiul prezentat constituie o cercetare complexă, în cadrul căreia au fost utilizate o serie de metode de investigare: prelevarea datelor din documentația medicală, analiza matematică și antecedentele patologice, adresarea la medic, stadiile de diagnosticare a LNH lienal primar, simptomatologia bolii. Am apreciat rezultatele investigațiilor paraclinice și importanța lor în diagnosticul clinic. Am determinat oportunitatea și eficacitatea nemijlocită și la distanță a tratamentului LNH primare ale splinei.

Toți parametrii luați în calcul (vârsta, sexul, datele examenului clinic, stadiul clinic al LNH primar splenic, datele examinării paraclinic, metodele de tratament, efectele secundare la splenectomie, radioterapie și chimioterapie convențională) au fost interpretate separat, în ansamblu și interdependent. Analiza statistică a datelor obținute s-a efectuat la calculator, în conformitate cu metodica tradițională pentru cercetările medico-biologice. Rezultatele cercetărilor au fost prelucrate utilizând programele Statistica 6.0 și EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție.

Rata

$$P = \frac{X * 10^n}{Y}$$

unde:

X - eveniment

Y - mediu csre a produs acest eveniment

10^n - multiplicator

Media ponderată

$$\bar{X}_{ap} = \frac{\sum xf}{\sum f(n)}$$

unde :

$\sum xf$ - suma produselor variantelor și frecvențelor

$\sum f(n)$ – numărul de observații

Proporția

$$\text{Pr} = \frac{X * 100}{Y + X}$$

unde:

X - o parte din fenomen

Y + X - fenomen întreg

Veridicitatea indicatorilor a fost determinată prin calcularea erorilor standard.

Eroarea standard pentru valorile relative

$$ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n}} \quad \text{sau} \quad ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n-1}} \quad n \leq 120 \quad (4),$$

unde:

ES - eroarea standard;

P_e - probabilitatea evenimentului

q_e - contraprobabilitatea evenimentului, q = 100 - P

n - numărul de observații

Eroarea standard pentru valorile medii

$$ES_M = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}}$$

unde:

ES_M - eroarea standard

σ - abaterea standard

n - numărul observațiilor

COMPARAREA STATISTICĂ

$$t_{calc.} = \frac{D}{\sigma D} = \frac{|M_1| - |M_2|}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}}$$

unde:

t = testul de semnificație

D = diferența dintre valorile medii sau procentuale

σD = eroarea diferenței

Stabilim apoi valoarea lui "t tabelar" în felul următor: dacă numărul frecvențelor celor două eșantioane depășește suma de 120 atunci valoarea lui "t tabelar" o cunoaștem ca fiind 1,96 pentru un p = 0,05 (5%); 2,58 pentru un p = 0,01 (1%) sau 3,29 pentru un p = 0,001 (0,1%).

Dacă numărul însumat de frecvențe al celor două eșantioane ce se compară este mai mic de 120 de frecvențe, atunci valoarea lui "t tabelar" o citim în tabela testului t în gradul de libertate dat de numărul însumat de frecvențe minus 2.

Gradul de libertate pentru două grupe de observație se determină după formula / 5 /:

$$\gamma = (n_1 + n_0) - 2 \quad (7),$$

unde:

γ - gradul de libertate

n₁ - numărul pacienților în lotul de studiu

n₀ - numărul pacienților în lotul de referință

Interpretarea se face în felul următor: dacă valoarea lui "t calculat" este mai mare decât valoarea lui "t tabelar" atunci diferența între cele două valori medii sau între cele două probabilități este semnificativă din punct de vedere statistic.

"t calculat" > "t tabelar" = diferența semnificativă statistic. Dacă din contra, valoarea lui "t calculat" este mai mică decât valoarea lui "t tabelar", atunci diferența dintre cele două medii sau dintre cele două probabilități, este ne semnificativă din punct de vedere statistic.

Sinteza rezultatelor proprii și discuții

Cercetările proprii ale lotului de pacienți conform stadiului de avansare în conformitate cu Clasificarea clinică Internațională a limfoamelor maligne (Ann Arbor, 1971) am determinat: Stadiul localizat – în stadiul II de avansare – 7(13,5%) de pacienți. Stadiul generalizat – în stadiul IV de avansare – 45(86,5%) de pacienți.

În funcție de prezența semnelor de intoxicare generală s-au identificat următoarele grupe de bolnavi: Stadiile cu A – 32 (61,5±6.75%) de pacienți, Stadiile cu B – 20 (38,5±6.95%) de pacienți.

În lotul bolnavilor fără semne de intoxicare generală stadiul II A s-a diagnosticat în 5(16,1%) cazuri, stadiul IV A – în 26 (83,9%) cazuri. În lotul bolnavilor cu simptome de intoxicare generală „ B” stadiul II B s-a constatat la 2 (9,5%) bolnavi, stadiul IV B – la 19 (90.5%).

Așadar, au predominat pacienții cu stadiul clinic IV al procesului tumoral. Din grupul bolnavilor cu stadiul IV, maduva osoasă a fost afectată în majoritatea cazurilor, avînd așa un semn de generalizare a procesului ca leucemizarea. Așadar, LNH primare lienale cu afectarea măduvei osoase au evoluat cu leucemizare la 25 (48,1±6.93%) pacienți și fără leucemizare la 27 (51,9±6.99%) pacienți(p>0.05).

Am studiat structura bolnavilor de LNH splenic în funcție de varianta morfologică, conform Criteriilor Clasificării Histologice și Citologice Internaționale a Maladiilor Neoplazice ale Țesutului Hematopoietic și Limfoid propusă de O.M.S. în anul 1976, relevînd următoarele: LNH lienale de GSM cu varianta prolimfocitară – 42 (80,8%) pacienți, varianta morfologică de GÎM : limfoblastică – 10 (19,2%) pacienți.

Am cercetat structura lotului investigațional cu LNH splenic conform sexului pacienților, constatînd 15 (28,8%) bărbați și 37 (71,2%) femei.

Am studiat structura bolnavilor de LNH lienal în funcție de sex și după varianta morfologică a tumorii. În grupul bolnavilor cu varianta prolimfocitară bărbați au fost 13 (31,0±6.41%), femei – 29 (69,0±6.21%)(p<0.05). Pacienții cu varianta limfoblastică au inclus 3 (30,0±6.35%) bărbați și 7 (70,0±5.98%) femei(p<0.05).

Repartizarea lotului investigațional conform vârstei pacienților, a rezultat că cea mai afectată vîrstă este între 50 – 80 de ani, cu o medie de vîrstă 65,2±0.8 ani. Conform statutului social / profesional: pensionarii – 29 (55,77%), invalizii de gradul II – 6 (11,5%), angajații în cîmpul muncii – 10 (19,25%), șomerii – 7 (13,46%). După locul de trai am determinat: din mediul rural fac parte 32 (61,5%) pacienți, depășind pacienții din mediul urban (20 sau 38,5%).

La majoritatea pacienților semnele de bază care au impus adresarea la medic au fost senzația de greutate 27 (51,9%), durerea surdă și discomfortul în hipocondrul stîng 18 (34,6%) cauzate de splenomegalie 59 (96,2%), acesta fiind considerat unul dintre simptomele principale caracteristice LNH primare ale splinei. Pe lîngă aceste simptome unii pacienți au prezentat și slăbiciune generală 32 (61,5%), intoxicație generală 19 (36,5%), scădere ponderală peste 10% în ultimele 6 luni la 13 (25%)pacienți.

Rezultatele examinărilor morfologice și instrumentale ne-a permis să determinăm următoarele:

conform analizei generale a sîngelui am demonstrat prezența citopeniei pe toate liniile celulare, ceea ce este specific pentru LNH lienale primare, anemie la 36 (69,2%), leucopenia la 30 (57,7%), trombocitopenia la 25 (48,1%) pacienți. Prin examinarea imagistică complexă au fost studiate zonele de afectare extralienală în LNH primare ale splinei, astfel antrenarea ficatului s-a impus în 21 (40,4%), ganglionii limfatici intraabdominali și retroperitoneali măriți la 12

(23,1%) și ganglionii limfatici periferici la 9 (17,3%) pacienți. Prin puncție și biopsie medulară am determinat: în varianta prolimfocitară implicarea medulară s-a observat în 52,6%, celule din seria limfoidă în 39,5% cazuri și celule ale seriei limfoide cu aspect normal în 7,9% cazuri. În varianta limfoblastică am determinat: implicarea medulară în 9,6%, celule blaste de tip limfoblast în 7,68% și celule ale seriei limfoide cu aspect normal în 1,92% cazuri.

Am studiat eficacitatea nemijlocită cât și la distanță a diferitor metode de tratament, astfel tratamentul chirurgical au fost supuși 8 (15,3%) pacienți, tratament combinat- chirurgical și monochimioterapie au suportat 10 (19,2%) cazuri, splenectomie și polichimioterapie-15 (28,8%), tratamentul chimioterapeutic au fost supuși – monochimioterapiei 7 (13,5%), polichimioterapiei 12 (23,1%) cazuri. Am constatat eficiență mai mare și o rată înaltă a remisiunilor atât parțiale, cât și complete, în urma tratamentului combinat: chirurgical cu chimioterapie convențională.

Calitatea și longevitatea vieții am studiat-o după scara ECOG, de la 0-5 puncte, până și după tratament, astfel rezultatele obținute ne relevă calitatea vieții net superioară după tratament, pacienții cu 2-3 puncte migrând superior cu diminuarea punctajului până la 0-1 puncte.

Ca recapitulare, aș putea menționa că longevitatea și calitatea vieții pacienților cu afectarea primară a splinei net superioară este obținută în urma tratamentului chirurgical în combinație cu chimioterapia convențională.

Concluzii

1. LNH lienale primare, se dezvoltă la vârsta de 50-80 de ani, cu o medie de 65,2 ani, afectând preponderent persoanele de vârstă pensionară (56%), după locul de trai populația rurală (61,5%) se îmbolnăvește mai frecvent, ca populația urbană (38,5%).
2. În splină se dezvoltă diferite variante histologice ale LNH cu predominarea variantei prolimfocitare (80,8%), cu o evoluție clinică mai favorabilă, pe când LNH primare a splinei limfoblastice (19,2%) evoluează agresiv.
3. Leucocitoza mai scăzută în raport cu dimensiunile splinei, infiltrația limfoidă medulară nodulară cu formarea structurilor foliculare din prolimfocite sunt criterii de diagnostic al LNH lienal prolimfocitar generalizat. Citopenia (anemia, leucopenia, trombocitopenia) sau hemograma normală asociată splenomegaliei, proliferarea în măduva osoasă a celulelor blastice diseminate în aspect de focare mici, prezintă criterii de diagnostic ale LNH lienale generalizate limfoblastice.
4. Splenectomia în combinație cu chimioterapia convențională rămâne a fi metoda cea mai efektivă în tratamentul LNH lienale primare, așa încât sporește rata remisiunilor complete și majorează indicii supraviețuirii bolnavilor.

Bibliografie

1. Ahman D. L., Kieley J. M., Harrison E. G., Payne W. S. Malignant lymphoma of the spleen. A review of 49 cases in which the diagnosis was made at splenectomy. // *Cancer*, 1966; 19: 461-469.
2. Anderson I., De Vita V. T., Simon R. M. et al. Malignant lymphoma. Prognostic factors and response to treatment of 473 patients at the National Cancer Institute. // *Cancer*, 1982; 50: 2708-2721.
3. Brox A., Bisinsky J. A., Berry G. Primary non-Hodgkin lymphoma of the spleen. // *Am. J. Hematol.*, 1991; 38: 95-100.
4. Corcimaru I.T. *Hematologie*, Chșinău, 2007, 299; 252-279.
5. Das Gupta T., Coombes B., Brasfeld R. I. Primary malignant neoplasms of the spleen. // *Surg. Ginecol. Obstet.*, 1965; 120: 947-960.
6. Davey F. R., Skarin A. T., Moloney W. C. Pathology of splenic lymphoma. // *Am. J. Clin. Pathol.*, 1973; 59: 95-103.

7. Musteață V. Aspectele hematologice în stadiul IV al limfomului non-Hodgkin prolimfocitar cu afectarea primară a splinei.2001,2003,p.209-213.

LIMFOAMELE NON-HODGKIN CU AFECTAREA PRIMARĂ A INELULUI LIMFATIC FARINGIAN

Larisa Pasarari

(Coordonator științific – dr. în med., conf. univ. Robu Maria)

Catedra Hematologie și Oncologie USMF “N.Testemițanu”

Summary

Primary nasopharyngeal non-Hodgkin lymphomas

We studied the clinical and morphological characteristics of primary nasopharyngeal non-Hodgkin lymphomas (NNHL) in 70 patients aged 20 to 83 years. Primary NNHL develops more frequently in people aged 40 -59 years (58.6%). Aggressive NHL were predominant (60.0%). Whether the location of the primary outbreak, initial metastases in primary NNHL were in the regional submandibular and cervical lymphnodes (93.2%). Extranodale metastases were more frequent in bone marrow (60.0%). Bone marrow involvement prevailed in indolent NHL (81.8%) and in patients aged 40-59 years (71.4%). Optimal method of treatment is the combination of chemotherapy with radiotherapy .

Rezumat

Am studiat caracteristica clinico-morfologică a LNH cu afectarea primară a inelului limfatic faringian la 70 pacienți cu vârsta cuprinsă între 20 și 83 ani. LNH cu afectarea primară a inelului limfatic faringian s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta de 40-59 ani (58,6%). Au predominat LNH agresive (60,0%). Indiferent de localizarea focarului primar, zonele de metastazare inițiale în LNH cu afectarea primară a inelului limfatic faringian au fost ganglionii limfatici regionali submandibulari și cervicali (93,2%). Metastaze extranodale mai frecvent au fost în măduva osoasă (60,0%). Afectarea măduvei osoase a predominat în LNH indolente (81,8%) și la pacienții cu vârsta de 40-59 ani (71,4%). Metoda optimală de tratament este combinarea polichimioterapiei cu radioterapia.

Actualitatea

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) sunt unele din formele cele mai des întâlnite de hemoblastoze [1, 3]. Pe plan mondial, 1,5 milioane de oameni sunt afectați de LNH, iar 300.000 persoane decedază anual din cauza acestei boli [2]. Limfoamele non-Hodgkin (LNH) rămân una din cele mai complicate probleme ale oncohematologiei contemporane . Iar incidența în creștere continuă în lumea întreagă a LNH a devenit una din problemele de actualitate a medicinei [6]. Țesutul limfoid al inelului limfatic faringian este unul din cele mai frecvente localizări primare ale LNH după afectarea primară a ganglionilor limfatici și constituie 10,0 – 20,1% în structura afecțiunilor primare ale LNH [5]. Din literatură și practică este cunoscut că LNH cu afectarea primară a inelului limfatic faringian are unele particularități clinice și în răspunsul la tratament spre deosebire de alte localizări primare ale LNH.[4] Însă studierea detaliată a manifestărilor clinice și zonelor de metastazare inițială și la distanță a LNH cu afectarea primară a inelului limfatic faringian sunt studiate insuficient, fiind neclare și unele întrebări ale tratamentului LNH cu afectarea primară a inelului limfatic faringian. Aceasta și confirmă necesitatea studierii LNH ale inelului limfatic faringian în aspectul dat.