

3. Independent de localizarea focarului tumoral primar, varianta morfologică, vârstă la etapa inițială LNH s-a răspândit în ganglionii limfatici cervicali (93,2%).
4. Metastaze extranodale mai frecvent au avut loc în măduva osoasă. Interesarea măduvei osoase depinde de varianta morfologică a LNH, de vârsta pacienților și s-a dezvoltat preponderent în LNH indolente (81,8%) și la bolnavii cu vârstă de 40-59 ani (71,4%).
5. Metoda optimală de tratament a pacienților cu LNH cu afectarea primară a inelului limfatic faringian este combinarea PChT cu RT.

Bibliografie

1. Corcimaru Ion. Limfoamele ne Hodgkiniene//Hematologie, 2007, p.252-277 (2).
2. Gherghelegiu Evelina. Implicarea nervilor cranieni în limfoamele maligne. Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" , 2010 Volumul 3, p.535-543.
3. Gociu M. Limfoamele maligne ne Hodgkiniene. Tratat de Medicină internă. Hematologie, partea II (sub redacția Radu Păun). Editura medicală. București, 1999, p. 394-470.
4. Robu Maria. Limfoamele ne Hodgkiniene. Chișinău, 2003.
5. Белоусова Н.В., Уншадзе Г.В., Архипов В.В. и др. Эндоскопическая диагностика лимфом глоточного кольца//Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ, 2006, 246.
6. Поддубная И.В., Москаленко О.Ф.,Балокирова Ю.Н. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны//Современная онкология, 2006, 8,1.

LIMFOAMELE NON-HODGKIN PRIMARE GASTRICE

Nina Bulat

(Coordonator științific: doctor în medicină, conferențiar universitar, Maria Robu)
Catedra Hematologie și Oncologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma

We studied clinical and morphological features of primary gastric non-Hodgkin's lymphoma (LNHPG) in 88 patients aged 20 to 81 years. LNHPG frequently developed in persons aged 40-59 years (51.2%). Irrespective of age, the majority (87.5%) of patients were determined aggressive variants of NHL. At initial stages LNHPG was widespread in the abdominal lymph nodes. Extranodal metastasis foci were located mainly in the liver (41.4%), spleen (34.5%), pancreas (34.5) and in various parts of the digestive tract (27.0%).

The optimal method of treatment LNHPG in local stages is represented by a combined therapy: surgery + polychemotherapy + radiotherapy.

Rezumat

Au fost studiate particularitățile clinico-morfologice ale limfoamelor non-Hodgkin primare gastrice (LNHPG) la 88 pacienți cu vârsta de la 20 la 81 ani. LNHPG mai frecvent s-au dezvoltat la persoanele cu vârsta de 40-59 ani (51,2%). Independent de vârstă, la majoritatea (87,5%) pacienților au fost determinate variantele agresive ale LNH. La etapele inițiale LNHPG s-au răspândit în ganglionii limfatici abdominali. Focarele de metastazare extranodală au fost localizate preponderent în ficat (41,4%), splină (34,5%), pancreas (34,5) și în diverse porțiuni ale tubului digestiv (27,0%).

Metoda optimală de tratament a LNHPG în stadiile locale este terapia combinată: chirurgical+polichimioterapie+radioterapie.

Actualitatea

Limfoamele non Hodgkin primare gastrice (LNHPG) reprezintă una dintre cele mai frecvente forme de limfoame nehodgkiniene cu localizare extranodală, iar incidența lor este în continuă creștere [1,3,6,7]. Cu toate că există numeroase lucrări consacrate LNHPG, mai sunt încă multe întrebări referitor la aspectele clinice și terapeutice ale acestei maladii. Relatările privind metodele optime de tratament ale LNHPG sunt controversate. Deși rezecția chirurgicală înainte de chimioterapie reprezintă pentru mulți autori tratamentul de elecție al LNHPG [2,4,11], unele studii retrospective și prospective efectuate recent, au arătat că rezultate excelente au fost obținute și în cazurile de aplicare numai a polichimioterapiei, uneori combinată cu radioterapia, sugerînd faptul că rezecția stomacului poate fi evitată, ceea ce ar lipsi pacienții de riscul și disconfortul legate de gastrectomie [1,5,8,9,10,12,14,15].

Astfel, evidențierea caracteristicilor clinico-morfologice ale LNHPG și eficacității diferitor metode de tratament aplicate în această maladie este actuală și argumentată.

Scopul de bază al prezentei lucrări constă în studierea particularităților clinico-morfologice ale limfoamelor non-Hodgkin cu afectarea primară a stomacului.

Material și metode

Au fost studiate particularitățile clinico-morfologice ale limfoamelor non-Hodgkin cu afectarea primară a stomacului la 88 pacienți (bărbați-47, femei-41), care s-au aflat sub supravegherea IMSP Institutului Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 1998-2011. Vîrsta pacienților incluși în acest studiu a variat de la 20 la 81 ani, cu o medie de vîrsta de 54 ani.

Diagnosticul de limfom non-Hodgkin (LNH) a fost confirmat morfologic la toți pacienții.

Diagnosticul și varianta morfologică au fost stabilite în baza investigației histologice a materialului obținut prin laparotomie la 67 bolnavi și prin fibrogastroduodenoscopie în 21 cazuri. Gradul extinderii procesului neoplazic a fost stabilit în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională adoptată în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. Pentru stadializarea procesului tumoral s-au folosit examenul fizic, endoscopic, radiologic, ultrasonor, tomografia computerizată, puncția și trepanobiopsia măduvei oaselor.

Tratamentul a fost efectuat: chirurgical (3 pacienți), chirurgical (Chir) + polichimioterapie (PChT) + radioterapie (RT) (34pacienți), Chir + PChT (13 pacienți), PChT (16 pacienți), monochimioterapie (5 pacienți) .

Pentru aprecierea rezultatelor la distanță a fost folosită metoda life-table de formare a curbelor de supraviețuire propusă de Kaplan E și Meier P.

Rezultate și discuții

Repartizarea pacienților în funcție de vîrstă și sex a evidențiat că LNHPG s-au dezvoltat preponderent la persoanele din segmentul de vîrstă 40-59 ani(51,2%), cu o scădere ulterioară a frecvenței lor la bolnavii cu vîrsta de peste 60 ani(35,2%). Rar, LNHPG au fost diagnosticate în grupul de vîrstă a pacienților de 19-39 ani(13,6%) (tabelul 1).

Examenul morfologic al tumorii ne-a arătat că au predominat variantele agresive ale LNH (87,5%), iar variantele indolente au fost constatate în doar 11 (12,5%) cazuri.

Distribuirea pacienților cu LNHPG în funcție de vîrstă și sex

Vîrsta, ani	Numărul de bolnavi	Bărbați abs (%)	Femei abs (%)
19-39	12	7 (58,3)	5 (41,7)
40-59	45	26 (57,8)	19 (42,2)
>60	31	14 (45,2)	17 (54,8)
În total	88	47 (53,4)	41 (46,6)

Conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971, la pacienții incluși în acest studiu, diagnosticul de LNHPG a fost stabilit mai frecvent (67 %) în stadiile locale. La 34 (38,6%) pacienți, a fost determinat stadiul I, iar la 25 (28,4%) bolnavi - stadiul II al maladiei. În 29 (33,0%) cazuri, diagnosticul a fost stabilit în stadiul IV. Diagnosticul în stadiile locale, a fost stabilit mai frecvent la pacienții din segmentul de vîrstă 19-39 ani, probabil datorită faptului, ca majoritatea dintre ei s-au adresat la medic în primele 3 luni de la debutul manifestărilor clinice ale bolii. Diagnosticul în stadiile generalizate a fost stabilit mai des la pacienții cu vîrsta de peste 40 ani. Trebuie să menționăm, că aproximativ jumătate dintre acești pacienți, s-au adresat la medic la interval de peste 3 luni, iar unii din ei chiar și peste un an de la debutul primelor semne ale bolii, ceea ce poate explica evoluția maladiei cu generalizarea procesului tumoral la un număr mai mare de bolnavi cu vîrsta de peste 40 ani.

Semne de intoxicație generală s-au constatat în 30 (34,0%) cazuri, mai frecvent la pacienții cu LNHPG agresive și cu stadiul IV de extindere a maladiei și s-au manifestat preponderent prin pierdere ponderală.

Cea mai frecventă plîngere la debutul maladiei a fost durerea în epigastru, care a fost prezentă în 82 (93,2 %) cazuri. Fenomene dispeptice au fost înregistrate la 52 (59,1%) pacienți. Șaptesprezece (19%) pacienți au prezentat ulcer gastric în anamneză, minimum de 1 un an de zile, maximum de 8 ani, pînă la momentul stabilirii diagnosticului de LNHPG.

La examenul obiectiv, la 55 (62,5%) pacienți s-a constatat scădere ponderală. Sensibilitate epigastrică la palpare s-a determinat în 45 (51,1%) cazuri. La 22 (25 %) pacienți s-a determinat tumoare palpabilă în epigastru. La pacienții cu formele avansate ale bolii au fost constatate hepatomegalie, în 20 (68,9%) cazuri și splenomegalie - la 6 (20,7%) bolnavi. Hemoragie digestivă superioară a fost determinată în 17(19%) cazuri, dintre care 10 (58,8%) pacienți au avut hemoragie ocultă, 3 (17,6%) au prezentat melenă, și 5 (29,4%)-hematemeză. Perforația gastrică a fost constatată în două (2,2%) cazuri.

La examenul endoscopic a fost constatat aspectul de ulcerăție la 58 (66,0%) pacienți, sau aspectul tumoral – în 30 (34,0%) cazuri. Cel mai frecvent a fost constatată localizarea leziunilor la nivelul corpului gastric – 56 (63,6%) cazuri. La 4(4,5%) bolnavi, leziunile au fost localizate la nivelul antrului, iar în 19 (21,6%) cazuri, la nivelul ambelor zone. Rar (3,5%), a fost constatată localizarea leziunilor la nivelul cardiei. La 6 (6,8%) pacienți au fost determinate leziuni localizate concomitent în diferite regiuni ale stomacului (pilorului, regiunii fundice, cardiei, corpului și antrului).

La 49 (55,7%) pacienți au fost constatate diferite grade de anemie de origine fierodeficitară, posthemoragică, în cele mai multe cazuri fiind vorba despre o anemie ușoară, care s-a observat la 16 (32,7%), pacienți, sau moderată, care a fost determinată la 20 (40,8%) bolnavi. Anemia severă a fost constatată în 13 (26,5 %) cazuri.

Am observat că la etapele inițiale de răspîndire a procesului tumoral, cel mai frecvent metastazele au apărut în ganglionii limfatici loco-regionali. De cele mai multe ori în proces au

fost incluși ganglionii limfatici perigastrici (96%), urmați, în ordinea frecvenței, de afectarea ganglionilor limfatici mezenteriali (88%), retroperitoneali (72%), paraaortali (64%), hilului lienal (32%), hilului hepatic (28%) și peripancreatici(12%).

La etapele de generalizare a LNH, dintre grupurile de ganglioni limfatici la distanță, mai frecvent au fost afectați ganglionii limfatici cervicali (31%), supraclaviculari (24%) și axilari (13,8 %). Rar au fost constatate determinările în ganglionii limfatici mediastinali (6,9%), iliaci (6,9%), femorali (3,4%).

Extinderea extranodală a tumorii a fost înregistrată la 29 pacienți urmăriți pînă la stadiul IV al maladiei (tabelul 2). La pacienții cu LNHPG agresive, cele mai frecvente focare de metastazare extranodală au fost ficatul (42,3%), splina (34,6%) și pancreasul (34,6%). De asemenea, am constatat tendința de răspîndire a procesului tumoral în limitele tubului digestiv (27, 6%). Am determinat următoarele focare de metastazare în limitele tractului gastro-intestinal: duodenul (11,5 %), intestinul subțire (7,7%), mezocolonul (7,7%), esofagul (3,8%). Mai rar a fost determinată răspîndirea procesului tumoral în alte țesuturi și organe.

La pacienții cu LNHPG indolente extinderea extranodală a tumorii a fost înregistrată în puține cazuri. La acești pacienți în proces a fost implicat ficatul (33,3%), splina (33,3%) și pancreasul (33,3%). Alte localizări extranodale în cazul limfoamelor cu grad redus de malignitate nu au fost determinate. La pacienții din cadrul acestui studiu nu am depistat nici un caz de afectare a măduvei oaselor sau a SNC, aceasta fiind o particularitate a LNH cu localizare la nivelul tubului digestiv [13].

Tabelul 2

Frecvența metastazelor extranodale în funcție de varianta morfologică

Localizarea metastazelor extranodale	Numărul de bolnavi	Frecvența metastazării, %	Variantele morfologice	
			Agresive (26 bolnavi) abs (%)	Indolente (3 bolnavi) abs (%)
Ficat	12	41,4	11 (42,3)	1 (33,3)
Splina	10	34,5	9 (34,6)	1 (33,3)
Pancreas	10	34,5	9 (34,6)	1 (33,3)
Țesut pulmonar	4	13,8	4 (15,4)	-
Duoden	3	10,3	3 (11,5)	-
Intestinul subțire	2	6,9	2 (7,7)	-
Mezocolon	2	6,9	2 (7,7)	-
Nazofaringe	2	6,9	2 (7,7)	-
Esofag	1	3,4	1 (3,8)	-
Pleura	1	3,4	1 (3,8)	-
Piele	1	3,4	1 (3,8)	-

Studierea rezultatelor nemijlocite ale diferitor metode de tratament în stadiile locale ne-a arătat că indiferent de tratament, eficacitatea a fost mai înaltă în stadiul IE. Remisiunile complete au fost obținute în 87,2% cazuri. La pacienții cu stadiul IIE al LNHPG remisiunile complete au

fost constatate numai la 65,8 % bolnavi. Este necesar de menționat că cea mai efectivă metodă de tratament a inclus înlăturarea chirurgicală a tumorii cu aplicarea ulterioară a PChT, cu sau fără RT, după care remisiunile complete au fost obținute în stadiul IE la 100% bolnavi, iar în stadiul IIE - în 75,0% cazuri.

În cazul abordării non-chirurgicale (polichimioterapie + radioterapie, sau numai polichimioterapie) a pacienților cu LNHPG, remisiunile complete au fost obținute într-un număr redus de cazuri, comparativ cu rata remisiunilor complete obținută la grupul de bolnavi la care tratamentul a inclus componentul chirurgical (tabelul 3).

Tabelul 3

Rezultatele diferitor metode de tratament a LNHPG în stadiile locale

Metoda de tratament	Stadiul I				Stadiul II			
	Numărul de bolnavi	Remisiuni		Fără efect abs (%)	Nr. de bolnavi	Remisiuni		Fără efect abs (%)
		Complete abs(%)	Parțiale abs(%)			Complete abs(%)	Parțiale abs(%)	
Chir+ PChT+ RT	18	18 (100)	-	-	16	12 (75,0)	1 (6,2)	3 (18,8)
Chir + PChT	5	5 (100)	-	-	4	3 (75,0)	1 (25,0)	-
PChT+ RT	5	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	2	-	-	2 (100)
PCh	3	2 (75,0)	1 (25,0)	-	2	1 (50,0)	-	1 (50,0)
În total	31	27 (87,2)	2 (6,4)	2 (6,4)	24	16 (66,7)	2 (8,3)	6 (25,0)

Rezecția chirurgicală înainte de chimioterapie reprezintă pentru mulți autori tratamentul de elecție al LNHPG, însă recent, studii retrospective și prospective au arătat că rezultate excelente au fost obținute la aplicarea chimioterapiei, uneori combinată cu radioterapia, sugerând faptul că rezecția stomacului poate fi evitată. Rezultatele acestui studiu susțin rolul intervenției chirurgicale ca un component important în tratamentul de elecție al LNHPG, însă, numărul redus de pacienți la care s-a efectuat tratamentul non-chirurgical, nu ne permite să facem o concluzie definitivă în acest aspect. De aceea, întrebarea rămîne deschisă și studii prospective sunt necesare în continuare pentru a determina gestionarea optimă a acestei maladii.

La pacienții cu stadiile de generalizare ale procesului tumoral, eficacitatea terapeutică a fost redusă, indiferent de metoda de tratament aplicată (tabelul 4).

Tabelul 4

Rezultatele diferitor metode de tratament a LNHPG în stadiile generalizate

Metoda de tratament	Numărul de bolnavi	Remisiuni		Fără efect abs (%)
		Complete abs (%)	Parțiale abs (%)	
Ch+PChT+RT	-	-	-	-
Ch+PChT	8	2 (25,0)	3 (37,5)	3 (37,5)
PChT+RT	6	3 (50,0)	-	3 (50,0)
PChT	11	1 (9,1)	1 (9,1)	9 (81,8)
În total	25	6 (24,0)	4 (16,0)	15 (60,0)

Studierea rezultatelor tratamentului la distanță ne-a arătat că supraviețuirea generală peste 5 ani a pacienților cu LNHPG a fost mult mai mare în stadiile locale și a constituit 84,0%, spre deosebire de stadiile generalizate (39,1 %).

Am observat, că rezultatele pe termen lung ale tratamentului, diferă, în funcție de gradul de răspândire a procesului neoplazic, chiar și în stadiile locale. Astfel, supraviețuirea generală peste 5 ani a fost mai înaltă la pacienții cu stadiul I (100,0%), decât la pacienții cu stadiul II (54,6%) al LNHPG.

Studierea rezultatelor tratamentului la distanță ne-a arătat că supraviețuirea generală peste 5 ani a pacienților cu LNHPG a fost mult mai mare în stadiile locale și a constituit 84,0%, spre deosebire de stadiile generalizate (39,1 %).

Am observat, că rezultatele pe termen lung ale tratamentului, diferă, în funcție de gradul de răspândire a procesului neoplazic, chiar și în stadiile locale. Astfel, supraviețuirea generală peste 5 ani a fost mai înaltă la pacienții cu stadiul I (100,0%), decât la pacienții cu stadiul II (54,6%) al LNHPG.

Concluzii

- ✓ LNHPG mai frecvent s-au dezvoltat la persoanele cu vîrsta de 40-59 ani (51,2%), cu o scădere a frecvenței lor după vîrsta de peste 60 de ani (35,2%). Rar, LNHPG au fost diagnosticate la pacienții cu vîrsta de 19-39 ani (13,6%).
- ✓ În LNHPG preponderent s-au dezvoltat variantele morfologice agresive (87,5%);
- ✓ Semnele clinice ale LNHPG sunt nespecifice. Simptomele de intoxicare generală au fost constatate mai frecvent la pacienții cu LNHPG agresive și cu stadiul IV de extindere a maladiei, și s-au manifestat preponderent prin pierdere ponderală. Localizarea predilectă a LNHPG, indiferent de varianta morfologică, a fost la nivelul corpului gastric (68,2%);
- ✓ Independent de varianta morfologică și vîrstă, la etapa inițială, LNHPG s-au răspîndit în ganglionii limfatici abdominali;
- ✓ Metastaze extranodale au avut loc preponderent în ficat, splină, diverse porțiuni ale tractului gastro-intestinal. O particularitate a LNHPG este lipsa determinărilor în măduva osoasă și sistemul nervos central;
- ✓ Eficacitatea tratamentului LNHPG a fost mai înaltă în stadiile locale, iar metoda optimală a fost tratamentul combinat: Chir + PChT + RT;

Bibliografie

1. Binn M., Ruskoné-Fourmestraux A., Lepage E., et al. Surgical resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone: comparison of two strategies to treat diffuse large B-cell gastric lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 1751-1757.
2. Cogliatti S.B., Schmid U., Schumacher U., Eckert F., Hansmann M.L., Hedderich J., et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology*, 1991; 101: 1159-70.
3. Delia Mut Popescu. Limfoamele Maligne. *Hematologie Clinică*, Editura Medicală, București, 2000, Ediția II, Capitolul 10, p.189-1225.
4. Fischbach W., Dragosics B., Kolve-Goebeler M.E., et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1191-1202.

5. Haim N., Levi M., Ben-Arieh Y., Epelbaum R., Freidin N., Reshef R., et al. Intermediate and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma: a prospective study of non-surgical treatment with primary chemotherapy, with or without radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 1995; 17: 321–6.
6. Isaacson P.G., Norton A.J. Malignant lymphoma of the gastrointestinal tract. In: Isaacson P.G., Norton A.J., editors. *Extranodal lymphomas*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994: 15–65.
7. Karila –Cohen P., Petit T., Chosidow D. et Merran. Lymphome Gastrique. *J Radiol* 2005 ; 86 :295-8.
8. Koch P., del Valle F., Berdel W.E., Willich N.A., Reers B., Hiddemann W., Grothaus-Pinke B. et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma--results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3874-83.
9. Liu H., Hsu C., Chen C.L., et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/II large-cell lymphoma of the stomach. *Am J Hematol* 2000;
10. Maor M.H., Velasquez W.S., Fuller L.M., Silvermintz K.B. Stomach conservation in stage IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 266-71.
11. Radaskiewicz T., Dragosics B., Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1628–38.
12. Raderer M., Valencak J., Osterreicher C., et al. Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor Stages IE and IIE. *Cancer* 2000; 88: 1979–1985.
13. Robu Maria. *Limfoamele Nehodgkiniene*. Chişinău, 2003.
14. Sam S. Yoon, Daniel G. Coit, Carol S. Portlock, and Martin S. Karpeh. The Diminishing Role of Surgery in the Treatment of Gastric Lymphoma, *Ann Surg*. 2004 July; 240(1): 28–37.
15. Tondini C., Balzarotti M., Santoro A., et al. Initial chemotherapy for primary resectable large-cell lymphoma of the stomach. *Ann Oncol* 1997; 8: 497–499.

ASPECTELE CLINICE ŞI DE TRATAMENT ALE PURPUREI TROMBOCITOPENICE IDIOPATICE

**Larisa Musteață, Ion Corcimaru, Maria Robu, Vasile Musteață,
Elena Oleinicova, Sanda Buruiană, Oxana Avram**

Catedra Hematologie și Oncologie a U.S.M.F. „N. Testemițanu”

(șeful catedrei – prof. univ., dr.hab.șt.med. I. Corcimaru),

IMSP Institutul Oncologic (director – prof., dr.hab.șt.med. V. Cernat)

Summary

Clinical and management aspects of the idiopathic thrombocytopenic purpura

The aspects of the clinical evolution, diagnosis and treatment of the idiopathic thrombocytopenic purpura were studied in 50 patients. It has been established that the disease developed mostly in young females. The hemorrhagic syndrome had the microcirculatory petechial-echymotic pattern. Although the direct clinico-hematologic response to the treatment with corticosteroid hormones was registered in 86% of patients, in all cases the platelets count decreased within the next 3 – 5 months up to the initial values. Splenectomy allowed to achieve the recovery in 84% of patients.