
HEMATOLOGIE

REZULTATELE NEMIJLOCITE ȘI LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI LIMFOAMELOR NEHODGKINIENE: EXPERIENȚA DE 30 DE ANI A CENTRULUI HEMATOLOGIC AL MOLDOVEI

Larisa Musteață^{1,2} – dr. în medicină, conf. univ.,
Ion Corcimar¹ – dr. hab. în medicină – prof. univ., membru corespondent al AȘRM,
Maria Robu¹ – dr. în medicină, conf. univ.,
Iraida Iacovleva² – dr. hab. în medicină,
Vasile Musteață^{1,2} – dr. în medicină, conf. univ.,
Elena Oleinicova¹ – dr. în medicină, conf. univ.,
Sanda Buruiană² – medic-ordinator,
Irina Mocanu² – medic-ordinator,
Lilea Bejan² – medic-ordinator

Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”¹ / IMSP Institutul Oncologic din Moldova²

E-mail: l.musteata@yahoo.com, Tel.: (+37322) 205532, 079731680

Rezumat

Se prezintă rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului chimioradioterapeutic și chimioterapeutic pe un lot de 672 de pacienți în diferite stadii clinice și tipuri morfopatologice ale limfoamelor nehodgkiniene. Supraviețuirea generală a pacienților peste 5 ani cu variantele agresive a constituit 30,9%, cu cele indolente – 46,7%. Longevitatea bolnavilor în stadiile localizate a fost considerabil mai îndelungată în comparație cu stadiile generalizate. S-a dovedit, că rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului pacienților cu limfoame nehodgkiniene depind de tipul morfopatologic și stadiul clinic al tumorii.

Cuvinte-cheie: limfoamele non-Hodgkin, tratamentul combinat chimioradioterapeutic, chimioterapia, rezultatele directe și la distanță

Summary. The direct and long-term results of treatment of non-Hodgkin's lymphomas: 30 years' experience of Hematological Center of Moldova.

There are presented the direct and long-term results of combined chemoradiotherapeutic and chemotherapeutic treatment in 672 patients with different clinical stages and histological types of non-Hodgkin's lymphomas. The 5-year overall survival of patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas was 46,7%, in those with aggressive types – 30,9%. The longevity was higher in cases with localized stages as compared with generalized stages. The direct and long-term results of treatment in patients with non-Hodgkin's lymphomas depend on histological type and clinical stage of the tumor.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, combined chemoradiotherapeutic treatment, chemotherapy, direct and long-term results

Резюме. Непосредственные и отдалённые результаты лечения неходжкинских лимфом: 30-летний опыт Гематологического центра Молдовы.

Представлены непосредственные и отдалённые результаты комбинированного химиолучевого и химиотерапевтического лечения у 672 больных с различными клиническими стадиями и гистологическими типами неходжкинских лимфом. Показатель 5-летней выживаемости при индолентных типах составил 46,7%, при агрессивных типах – 30,9%. Отдалённые результаты были лучше при локальных стадиях по сравнению с генерализованными стадиями. Непосредственные и отдалённые результаты лечения зависели от гистологического типа и клинической стадии опухоли.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, комбинированное химиолучевое лечение, химиотерапия, непосредственные и отдалённые результаты

Actualitatea temei. Limfoamele nehodgkiniene (LNH) reprezintă un grup de tumori limfoproliferative cu sensibilitatea înaltă la chimioradioterapie [1,3,4].

Aplicarea în clinică a unor serii noi de agenți chimioterapici, folosirea polichimioterapiei, analogilor nucleozizi (fludarabin), anticorpilor monoclonali către

limfomul B- celular (Rituximab), utilizarea programului combinat chimioradioterapic în stadiile locale ale celei LNH a ameliorat considerabil rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului [6,7,8]. Însă atât în stadiile locale, cât și în cele generalizate aceste metode de tratament nu evită apariția recidivelor [7,9,10]. De aceea studierea și perfecționarea metodelor de tratament ale LNH reprezintă o problemă actuală.

Scopul acestei cercetări constă în studierea rezultatelor nemijlocite și la distanță în perioada de 30 de ani ale tratamentului bolnavilor de LNH în funcție de tipul morfopatologic, stadiul clinic al tumorii și metoda de tratament.

Material și metode. Rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului bolnavilor de LNH au fost studiate pe un lot de 672 de pacienți (bărbați – 398, femei – 274), care s-au aflat sub supraveghere în Centrul Hematologic al IMSP Institutul Oncologic din Moldova în perioada anilor 1981–2010. Vârsta bolnavilor a variat de la 15 până la 75 de ani (media de vârstă – 49,8 ani).

Diagnosticul de LNH a fost confirmat prin examenul morfopatologic al ganglionilor limfatici și organelor afectate.

Pentru aprecierea gradului de răspândire a procesului tumoral bolnavii au fost supuși examenului clinico-radiologic și de laborator (radiografia plămânilor cu tomografia mediastinului, epifaringoscopia, scintigrafia ficatului și a splinei, ultrasonografia cavității abdominale și spațiului retroperitoneal, puncția măduvei osoase și trepanobiopsia osului iliac). După necesitate s-au efectuat investigații radiologice și scintigrafia oaselor cu tehneta radioactivă, radiografia tractului gastrointestinal, fibrogastro- și fibrocolonoscopia. Stadiul maladiei a fost determinat în conformitate cu Clasificarea clinică Internațională, acceptată în Ann Arbor (SUA, 1971).

LNH agresive au fost stabilite la 371 (55,2%) pacienți, cele indolente – la 253 (37,7%). În 48 (7,1%) de cazuri tipul morfopatologic al LNH n-a fost posibil de stabilit din cauza dificultăților tehnice, dar aceste LNH au fost considerate ca variante agresive (tab.1).

Tabelul 1

Repartizarea pacienților cu LNH în funcție de tipul morfopatologic

Tipul morfopatologic	Numărul de bolnavi	
	Abs.	%
LNH tipurile agresive	371	55,2
LNH tipurile indolente	253	37,7
În total:	672	100

Stadiul clinic I-IE al maladiei s-a constatat la 92 (13,6%) pacienți, II-IIIE – la 84 (12,5%), III-IIIIE –

la 64 (9,5%) și stadiul IV – la 432 (64,4%) pacienți. Semne de intoxicație generală au fost prezente în 297 (44,2%) cazuri, preponderent în formele generalizate ale maladiei.

Focarul primar al tumorii la 251 (37,4%) bolnavi a fost situat în diverse grupe de ganglioni limfatici, mai frecvent – în cei cervicali. Dintre pacienții cu localizarea extranodală primară au prevalat persoane cu afectarea tractului gastrointestinal (104 sau 15,5%), inelului limfatic faringean (101 sau 15,0%) și splinei (81 sau 12,1%). Implicarea primară a altor organe și țesuturi s-a înregistrat rar. În 202 (30,1%) cazuri localizarea focarului primar n-a fost posibil de stabilit. Afectarea metastatică a măduvei osoase a fost depistată la 134 (31,0%) din 432 pacienți cu stadiul IV al LNH, din ei la tipurile indolente – în 126 (49,8%), la tipurile agresive – în 31 (8,4%) cazuri.

În stadiile locale (I-IIIE) tratamentul s-a efectuat după programul combinat, care a inclus 3 cicluri de polichimioterapie după schemele COP (ciclofosfamidă, oncovin, prednisolon), CHOP (ciclofosfamidă, adriamicină, oncovin, drednisolon) cu radioterapie ulterioară la focarul primar și zonele regionale în doză de 40-44 Gy, apoi încă 3 cicluri de polichimioterapie. În stadiile generalizate au fost administrate 6 cure de polichimioterapie după schemele COP, CHOP, CHOEP (ciclofosfamidă, adriamicină, oncovin, vipezid, prednisolon), LVPP (clorambicil, vinblastină, procarbazină, prednisolon), DVPP (doxorubicină, vinblastină, procarbazină, prednisolon) în doze și regim obișnuit. După obținerea remisiei complete s-a aplicat tratamentul de întreținere în decursul primilor 3 ani.

Rezultate studiului sunt estimate conform Criteriilor Standardizate Internaționale de apreciere a eficacității tratamentului pacienților oncologici, propusă de OMS și Criteriilor de evaluare ale EORTC [2]. În calitate de rezultate nemijlocite ale tratamentului au fost analizate răspunsul total, remisia completă, parțială și fără efect. Pentru aprecierea rezultatelor la distanță a fost folosită metoda life-table de formare a curbelor de supraviețuire propusă de Kaplan E și Meier P. [5].

Rezultate și discuții. Studierea rezultatelor eficacității nemijlocite de tratament a arătat că în măsură avansării procesului neoplazic s-a redus răspunsul total și frecvența remisiilor complete, a crescut numărul de bolnavi cu remisii parțiale și celor tratați fără efect (tab. 2). Remisiile complete în cazurile de LNH agresive au fost obținute la 70 (92,1%) pacienți în stadiul I-IE, la 41 (65,1%) – în stadiul II-IIIE, la 21 (45,7%) – în stadiul III-IIIIE și la 88 (37,7%) – în stadiul IV. Regresul complet al tumorii s-a constatat la toți bolnavii de LNH indolente în stadiul I-IE, la 18 (85,7%)

– în stadiul II-III, la 8 (44,4%) – în stadiul III-III și la 72 (36,4%) – în stadiul IV. În limitele fiecărui tip morfofopatologic al LNH eficacitatea totală și frecvența remisiilor complete au fost autentic mai înalte la pacienții cu stadiul I-IE, decât la cei cu stadiul II-III și stadiile generalizate ($p < 0,05$).

În lotul de 419 pacienți cu LNH agresive eficacitatea totală a fost obținută la 315 (75,2%), din ei remisii complete – la 220 (52,5%). Regresul tumorii s-a constatat în 209 (82,6%) observații cu LNH indolente, dintre care regresul complet – în 114 (45,1%). Rezultatele eficacității nemijlocite ale tratamentului bolnavilor cu tipurile morfofopatologice agresive și indolente în ansamblu semnificativ nu s-au distins ($p > 0,05$).

Studiul rezultatelor la distanță ale tratamentului a demonstrat corelarea lor atât cu tipul morfofopatologic cât și cu stadiul clinic al tumorului (tab. 3).

Supraviețuirea generală a bolnavilor cu stadiile

locale (I-III) a fost autentic superioară ($p < 0,05$) celei la bolnavii cu stadiile III-III și IV.

În limitele fiecărui stadiu longevitatea vieții pacienților cu LNH indolente s-a dovedit mai îndelungată în raport cu indicele respectiv în cazurile cu LNH agresive ($p < 0,05$). Supraviețuirea generală peste 5 ani a bolnavilor cu LNH agresive în stadiul I-IA a constituit 74,8%, II-III – 53,8%, III-III – 32,9% și IV – doar 11,4%. În cazurile de LNH indolente parametrul menționat s-a cifrat corespunzător la 91,4%, 63,7%, 43,8% și 43,9%. Mediana supraviețuirii pacienților cu LNH agresive a fost apreciată la 29,8 luni, cu LNH indolente – 51,9 luni. Independent de stadiul clinic supraviețuirea de LNH peste 5 ani s-a estimat la 46,7%, din al doilea grup – 30,9%.

Evidența în dinamică a 672 bolnavi a permis studierea întregului spectru de reacții adverse și complicații, care apar pe fondalul de tratament (tab. 4).

Cea mai periculoasă reacție adversă a fost depre-

Tabelul 2

Rezultatele tratamentului pacienților cu LNH în funcție de stadiul clinic și tipul morfofopatologic

Stadiul clinic	LNH agresive					LNH indolente				
	Numărul de pacienți	Remisiuni, abs. (%)			Fără efect, abs. (%)	Numărul de pacienți	Remisiuni, abs. (%)			Fără efect, abs. (%)
		în total	complete	parțiale			în total	complete	parțiale	
I-IE	76	74 (97,4)	70 (92,1)	4 (5,3)	2 (2,6)	16	16 (100,0)	16 (100,0)	-	-
II-III	63	51 (80,9)	41 (65,1)	10 (15,8)	12 (19,1)	21	21 (100,0)	18 (85,7)	3 (14,3)	-
III-III	46	32 (69,5)	21 (45,7)	11 (23,8)	14 (30,5)	18	13 (72,2)	8 (44,4)	5 (27,8)	5 (27,8)
IV	234	158 (67,6)	88 (37,7)	70 (29,9)	76 (32,4)	198	159 (80,4)	72 (36,4)	87 (44,0)	39 (19,6)
În total:	419	315 (75,2)	220 (52,5)	95 (22,7)	104 (24,8)	253	209 (82,6)	114 (45,1)	95 (37,5)	44 (17,4)

Tabelul 3

Supraviețuirea generală a pacienților cu LNH în funcție de stadiul clinic și tipul morfofopatologic

Stadiul clinic	Tipul morfofopatologic	Numărul de pacienți	Supraviețuirea (%)			Mediana supraviețuirii (luni)
			1 an	3 ani	5 ani și mai mult	
I-IE	agresive	76	87,4	77,2	74,8	Nu se determină
	indolente	16	100,0	100,0	91,4	Nu se determină
II-III	agresive	63	70,9	64,2	53,8	Nu se determină
	indolente	21	100,0	83,4	63,7	Nu se determină
III-III	agresive	46	44,9	35,2	32,9	12,8
	indolente	18	63,8	46,1	43,8	19,9
IV	agresive	234	28,4	14,8	11,4	9,1
	indolente	198	72,5	56,3	43,9	44,8
În total:	agresive	419	67,8	47,2	30,9	29,8
	indolente	253	85,1	59,4	46,7	51,9

Tabelul 4

Reacțiile adverse și complicațiile tratamentului la pacienții cu LNH

Caracterul reacțiilor adverse și complicațiile	Numărul de bolnavi	
	Abs.	%
Depresia hematopoizei:	328	48,8
leucocitopenie	328	48,8
trombocitopenie	12	1,8
Alopecie	492	73,2
Dereglări dispeptice	484	72,0
Neuropatie periferică	241	35,9
Cistita aseptică hemoragică și cistalgii	14	2,1
Hepertensiune arterială	48	7,1
Hiperglicemie	6	0,9
Hepatită toxică	39	5,8
Manifestări infecțioase	56	8,3
Tromboflebită acută	11	1,6
Edem indurativ postradiant	4	0,6
Nefropatie urică	2	0,3

sia hematopoizei. La 56 (8,3%) bolnavi ea a contribuit la apariția diferitor complicații infecțioase, dintre care cu exitus pe fond de citopenie – la 4 (0,6%) pacienți. Tratamentul suplimentar cu antibiotice, preparate de terapie simptomatică s-a dovedit efectiv în 52 cazuri.

Alopeția a fost constatată la 492 (73,2%) bolnavi. În cazurile de evoluție favorabilă a procesului tumoral și trecerea pacienților la tratament de întreținere creșterea părului s-a restabilit.

Fenomene dispeptice sub formă de anorexie, grețuri și vome repetate au fost observate la 484 (72,0%) pacienți. În legătură cu manifestarea lor pronunțată în 12 cazuri de obținere a remisiilor complete tratamentul a fost întrerupt.

La 39 (5,8%) bolnavi în cadrul aplicării programului de tratament după schemă CHOP și CHOEP s-a observat dezvoltarea hepatitei toxice. În toate cazurile tratamentul chimioterapic a fost prelungit în doze reduse pe fond de terapie hepatoprotectoare și dezintoxicare. Alte efecte adverse și complicații s-au întâlnit rar și au fost lichidate după terapia corespunzătoare.

Concluzii:

1. S-a constatat o eficacitate înaltă nemijlocită și la distanță a tratamentului pacienților cu LNH.

2. Rezultatele tratamentului sunt în funcție de stadiul clinic și tipul morfopatologic al procesului tumoral.

Bibliografie

1. Ansell S.M., Armitage J.: *Non-Hodgkin lymphoma: Diagnosis and Treatment*. Mayo Clin. Proc. 2005; 80(8):1087-1097.
2. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *A Practical Guide to EORTC Studies*. Brussels, 1994: 110-112.
3. Fadilah S.A.W.: *Fundamentals of the Management of Non-Hodgkin Lymphoma*. Med. J. Malaysia 2009; 64 (4): 333-342.
4. Kaplan E. Meier P.: *Non-parametric estimation from incomplete observation*. J. Am. Statist. Ass. 1958: 457-481.
5. Hagemester F., Manoukian G.: *Bendamustine în the treatment of non-Hodgkin lymphomas*. Oncotargets and Therapy 2009; 2: 269-279.
6. Kogan Y., Ribba B., Marron K. et al.: *Intensified Doxorubicin-Based Regimen Efficacy in Residual Non-Hodgkin's Lymphoma Disease: Towards a Computationally Supported Treatment Improvement*. Math. Model. Nat. Phenom. 2007; 2 (3): 47-68.
7. Michallet A., Coiffier B.: *Recent developments in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. Blood Reviews 2009; 23: 11-23.
8. Siddhartha G., Vijan P.: *R-CHOP versus R-CVP în treatment of follicular lymphoma: a metaanalysis and critical appraisal of current literature*. Journal of Hematology and Oncology 2009; 2: 5-14.
9. Поддубная И.В.: *Современные подходы при терапии неходжкинских лимфом*. РМЖ 2001; т.9, №22.
10. Поддубная И.В.: *Обоснование лечебной тактики при злокачественных лимфомах*. Современная онкология 2002: 15-20.