

## CONCEPTE ACTUALE PRIVIND TRATAMENTUL LIMFOMULUI NON-HODGKIN LA COPII APLICAT ÎN CLINICA IMSP ÎN SECȚIA HEMATOLOGIE PENTRU COPII

Rodica Golban – medic hematolog categoria I,

Tel. 069285744

### Rezumat

Tratamentul Limfoamelor Maligne non-Hodgkin la copii a cunoscut progrese majore. Succesele terapeutice au urmat identificării anumitor subgrupe diagnostice care beneficiază de strategii terapeutice, diferite grupe terapeutice de limfoame sunt: Limfoame Limfoblastice, Limfoame cu celule B mature și limfoame cu celule anaplastice. Diagnosticul corect al limfoamelor maligne non-hodgkiniene este de importanță majoră pentru încadrarea în grupe. Conform datelor literaturii, protocoalele utilizate în tratamentul Leucemiilor acute limfoblastice la copil s-au dovedit a fi și foarte eficiente pentru limfoamele limfoblastice cu rate de supraviețuire fără eveniment de 60%-80%. Pentru copiii cu limfoame a celulelor B, curele de chimioterapie sunt foarte intense, repetate la interval de timp scurt, determină - rata supraviețuirii până la 90%. În limfoamele anaplastice se obțin rezultate similare cu cele terapeutice, dar se înregistrează o rată crescută de recidive. Terapia este asociată cu o toxicitate importantă. Realizarea unui echilibru între intensitatea tratamentului și riscul individual de recidivă este un obiectiv major. O varietate de noi opțiuni terapeutice sunt în curs de evaluare la copii

**Cuvinte-cheie:** limfoame cu celule B mature, Limfoame Maligne non-Hodgkin la copil, limfoame cu celule anaplastice

### Summary: Major advances have been made in the treatment of childhood non- Hodgkin lymphoma (NHL)

Major advances have been made in the treatment of childhood non- Hodgkin lymphoma(NHL). The recognition that different NHL subtypes require different treatment strategies was fundamental to developing successful therapy groups are lymphoblastic lymphoma (LBL) of precursor B or T-cell type, mature B-cell neoplasms (B-NHL), and anaplastic large cell lymphoma(ALCL). Accurate diagnostic classification is crucial for allocating patients to appropriate treatment groups. Therapy protocols designed to treat children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) have proven highly efficacious and are associated with event-free survival rates up to 50%. For children with B-NHL, a strategy of rapidly repeated short, dose – intense courses proved more efficacious, with event-free survival rates up to 90%. In patients with ALCL, comparable results are achieved with either strategy, although this group has the highest relapse rate. The price of these efficacious treatments is considerable toxicity. Thus, refinement of the balance between treatment burden and individual patient risk for failure is a major task. A variety of new treatment options await evaluation

**Key words:** lymphoblastic lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, non- Hodgkin lymphoma, mature B-cell neoplasms, event-free survival rates

### Резюме: Современное лечение неходжкинской лимфомы у детей используемые в клинике детской гематологии Института Онкологии

В лечении злокачественных неходжкинских лимфом был достигнут значительный прогресс. Положительные результаты в лечении связаны с выделением определенных диагностических субгрупп (лимфобластные лимфомы, В-клеточные лимфомы и анапластические лимфомы), для которых разработаны различные терапевтические стратегии. Точное определение морфологической формы злокачественной неходжкинской лимфомы является ключевым моментом при выборе терапевтической субгруппы. Согласно данным литературы, протоколы, используемые в лечении острых лимфобластных лейкозий у детей, оказались очень эффективными и при лечении лимфобластных лимфом с частотой выживаемости без рецидивов 60%-80%. Среди детей с В-клеточными лимфомами, которым проводятся повторные курсы интенсивной химиотерапии (проведенные через короткие интервалы времени), частота выживаемости достигает до 90%. При анапластических лимфомах при подобных схемах лечения достигаются схожие результаты, однако у этих пациентов регистрируются частые рецидивы. К сожалению цена эффективности такого лечения – это высокая токсичность препаратов. Вот почему необходимо найти идеальное равновесие между интенсивностью проводимого лечения и индивидуальным риском возникновения рецидива. В настоящее время изучаются новые терапевтические возможности в лечении данной патологии у детей.

**Ключевые слова:** лимфобластная лимфома, анапластическая лимфома, неходжкинская лимфома, В-клеточная лимфома.

Limfoamele Maligne non-Hodgkin constituie un grup heterogen de neoplasme limfoide din punct de vedere al aspectelor al patogeniei, histopatologice, al celulei de origine, al evoluției maladiei și răspunsului la tratament.

• Limfoamele non-Hodgkin (LNH) rămân una din cele mai complicate probleme ale oncohematolo-

giei contemporane. În ultimii ani nivelul morbidității LNH a crescut considerabil în toată lumea. LNH prezintă una din tumori cu cel mai rapid ritm de creștere. Debutul manifestărilor clinice poate fi violent cu durata evoluției scurtă.

• Tumora se dezvoltă deseori rapid și diseminează pe cale hematogenă, astfel, că aproximativ 2/3 din

copiii și adolescenții cu LMNH se prezintă la momentul diagnosticului cu afectare locală avansată sau diseminarea precoce a măduvei osoase.

**World Health Organization (WHO)** - reprezintă cel mai recent sistem de clasificare, fiind recunoscut ca standard internațional din 2001 (tabelul 1). Sunt utilizate cele mai noi date privind mecanismele de apariție și creștere ale celulelor tumorale, precum și caracteristicile genetice.

Din punct de vedere clinic și biologic, comparativ cu adulții, la copii predomină limfoamele cu proliferare difuză și cu o evoluție agresivă. Principalele subtipuri de Limfom non-Hodgkin descrise la copii sunt: Limfoamele limfoblastice, cu celule precursorare B și T, Limfomul/leukemia tip Burkitt, limfomul anaplazic cu celule mari și limfomul difuz cu celule B mari a cărui incidență crește odată cu vârsta.

Tabelul 1

**Clasificarea REAL / WHO a neoplasmelor limfoide:**

I. Limfoame cu celule B	II. Neoplasme cu celule T și NK
<b>1. Limfoame cu celule precursorare B</b>	<b>1. Neoplasme cu celule precursorare T</b>
- limfom / leucemie limfoblastică acută cu celule precursorare B	limfom / leucemie limfoblastică acută cu celule precursorare T
<b>2. Limfoame cu celule B mature (periferice)</b>	<b>2. Limfoame cu celule T mature (periferice) / NK</b>
leucemie limfatică cronică / limfom cu limfocite mici	leucemie prolimfocitară
leucemie prolimfocitară	leucemie cu limfocite granulare
limfom limfoplasmocitic	leucemie agresivă cu celule NK
limfom splenic de zonă marginală	limfom / leucemie cu celule T ale adultului (HTLV1+)
leucemie cu celule paroase	limfom cu celule T / NK extranodal
- mielom / plasmocitom	limfom de tip intestinal
limfom de zonă marginală (ganglionar și extranodal)	limfom hepatosplenic cu celula T $\gamma\delta$
limfom de centru folicular	limfom tip paniculită subcutanată cu celule T
limfom cu celule de manta	mycosis fungoides / sindrom Sezary
limfom cu celula mare B	limfom cu celule mari anaplazic, cu celula T / nulă, tipul cutanat primar
limfom Burkitt	- limfom cu celule T periferice, nespecific
	limfom angioimunoblastic
	limfom cu celulă mare anaplazic, cu celula T / nulă, forma sistemică primară

**Diagnosticul LNH la copil:**

Pentru încadrarea în clasificarea OMS și pentru a determina tactica corectă de tratament sunt necesare următoarele tehnici de diagnostic:

- Analiza morfologică;
- Analiza imunofenotipică prin tehnici de imunohistochimie sau citometrie de flux;
- Analiza citogenetică;
- Analiza moleculară (RT-PCR, FISCH);
- Biopsia medulară sau trepanobiopsia la necesitate;
- Hemoleucograma;
- Analiza biochimică a sângelui, LDH;
- CT al toracelui, abdomenului;
- Ro-grafia cutiei toracice;

- Echografia;
- RMN al SNC la necesitate.

**Tratamentul contemporan al LNH la copil:**

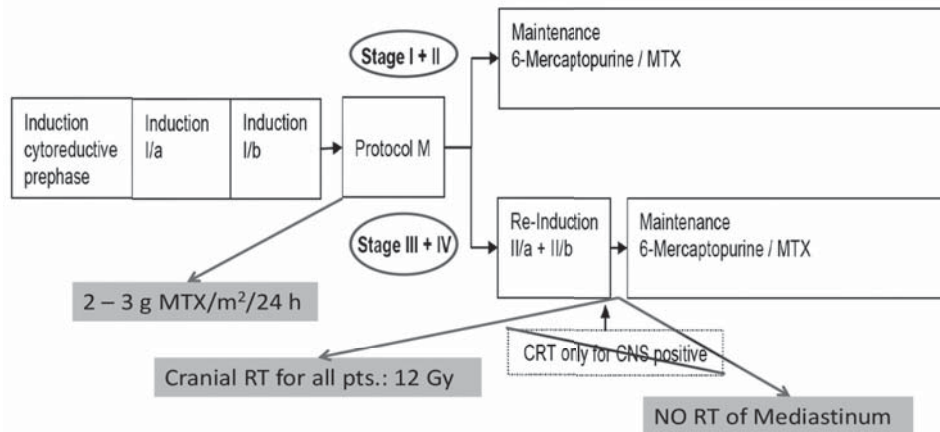
Luând în considerație subtipurile LNH la copil se determină caracteristicile morfologice, clinice, moleculare, care impun strategii terapeutice diferite. În prezent în secția hematologie pentru copii IMSP IO, sunt recunoscute 3 grupe terapeutice diferite ale LNH la copil:

➤ Limfoamele limfoblastice: sunt tratate conform protocoalelor de chimioterapie utilizate în tratamentul leucemiilor acute și au ca principiu de bază tratament cu citostactice pe o perioadă lungă de timp (24-36 luni). În clinica noastră este folosit protocolul EURO LB - 02 (European Inter-group Co-operation on Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma (EICN-

HL)), cu care obținem rate de supraviețuire 60%-80% [3,4,5]. Protocolul este structurat pe mai multe etape: inducere, consolidare, reinducere și întreținere. Protocolul include: corticosteroizi, vincristină, doxorubicină, L-asparaginază, ciclofosfamidă, mehotrexat, 6-mercaptopurină și 6-thioguanină. Durata tratamentului este între 18 și 24 de luni. Majoritatea recidivelor sunt înregistrate precoce, recidivele tardive sunt rare.

bicină, L-asparaginază, ciclofosfamidă, mehotrexat, 6-mercaptopurină și 6-thioguanină. Durata tratamentului este între 18 și 24 de luni. Majoritatea recidivelor sunt înregistrate precoce, recidivele tardive sunt rare.

### Lymphoblastic lymphoma (NHL)



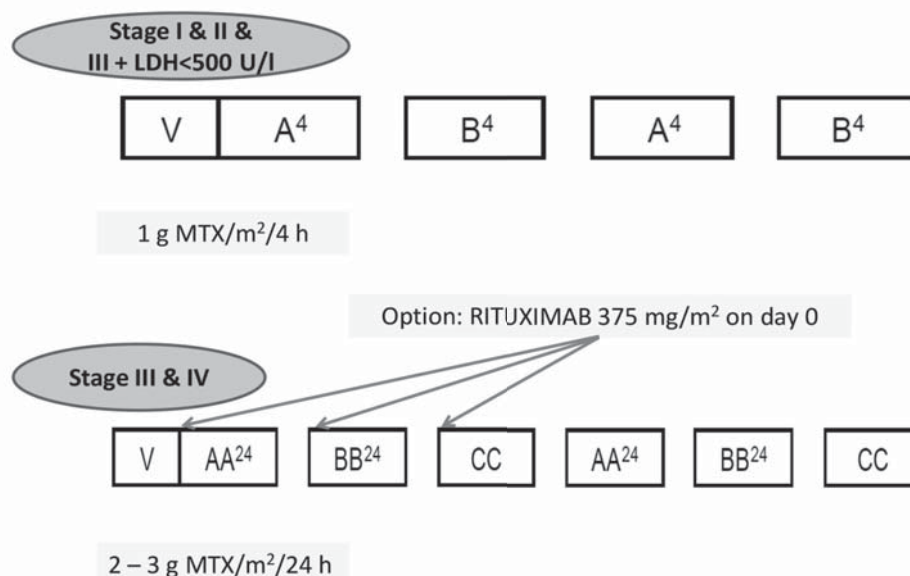
➤ Limfoamele cu celule B mature sunt tratate cu protocoale de tratament de scurtă durată (6 luni) cu doze mari de chimioterapie, aplicate în interval scurte.

Tratamentul limfoamelor cu celule B mature este adaptat ratei crescute de proliferare a celulei Burkitt și are drept principiu menținerea unei concentrații active citotoxice pe toată perioada veritabilă a ciclului celular [2]. Cu acest protocol sunt tratate limfoamele Burkitt, limfoamele difuze cu celula B mare, limfoamele primitive mediastinale cu celulă B mare și limfoamele foliculare juvenile. La noi în clinică, la etapa dată, cel

mai frecvent este utilizat protocolul B-NHL BFM-04, cu care se obțin rate crescute de supraviețuire comparative cu anii precedenți. Protocolul conține cicluri repetate la interval scurte, cu durată de 5-7 zile și care conțin: corticosteroizi, ciclofosfamidă sau ifosfamidă, doze mari de methotrexat, citarabină, vindezină, doxorubicina, etoposid și administrare triplă intratecală.

Eficiența crescută a protocolului dat se corelează însă cu o toxicitate acută importantă, cu risc major de deces prin complicațiile induse de tratament. Majoritatea recidivelor sunt diagnosticate precoce, cele tardive sunt rare.

### B-cell NHL



➤ Limfoame cu celule mari anaplazice care sunt tratate conform protocolului ALCL-99, cu o durată de 6-24 luni. Chimioterapiile utilizate în acest protocol sunt: corticosteroizi, ciclofosamidă

sau ifosfamidă, doze mari de methotrexat, citarabină, vinblastin, doxorubicina, etoposid și administrare triplă intratecală - în afectarea SNC.

## ALCL (anaplastic large cell lymphoma)



Datorită toxicității regimurilor terapeutice, este important menținerea unui echilibru între intensitatea regimului terapeutic și riscul individual de recidivă; astfel, identificarea precoce a factorilor de prognostic și adaptarea tratamentului este un obiectiv major al multor grupe de studii internaționale.

Stabilirea corectă a diagnosticului este importantă pentru încadrarea corectă a pacienților în grupele terapeutice standard, dar și pentru identificarea unor subgrupe aparte, care necesită tratamente noi.

În ciuda îmbunătățirii serviciilor de îngrijire pentru limfomul non-Hodgkin la vârsta pediatrică, aproximativ la 20% dintre pacienți apar recidive sau există eșecul obținerii primei remisiuni. În aceste cazuri se aplică protocoalele de tratament mai agresive, poate fi aplicat transplantul de maduvă osoasă autolog sau alogen sau de celule stem din sângele periferic, ceea ce ține de viitor în țara noastră.

### Bibliografie

1. Dr. Andishe Attarbaschi, OA Dr. Georg Mann, Univ. Prof. Dr. Helmut Gadner: *Maligne Lymphome im Kindes- und Jugendalter*. J Inhalt Arzt +Kind:18-21.
2. Murphy S.B., Bowman W.P., Abromwitch M. et al. *Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell(SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine*. J Clin Oncol. 1986;4:1732-1739.
3. Hummel M., Bentink S., Berger H. et al. *A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling*. N Engl J Med. 2006;354:2419-2430.
4. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D. et al. *Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report*. Blood. 2000; 95:416-421.
5. Tubergen D.G., Krailo M.D., Meadows A.T., et al. *Comparison of treatment of regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Childrens Cancer Group study*. J. Clin Oncol. 1995; 13: 1368-1376.

## EVALUAREA MARKERILOR INFLAMAȚIEI LA PACIENȚII CU RESTENOZĂ INTRA-STENT EXPUȘI REVASCULARIZĂRII

**Lucia Ciobanu – doctor în medicină, conferențiar cercetător,**

**Institutul de Cardiologie**

tel. +37322727511 E-mail: [luciaciobanu001@gmail.com](mailto:luciaciobanu001@gmail.com)

### Rezumat

Inflamația nespecifică este un factor important în dezvoltarea afecțiunilor aterosclerotice și remodelarea vasculară. Patogeneza restenozei intrastent rămâne o problemă primordială a cardiologiei intervenționale, iar inflamația se prezintă ca un factor declanșator important. Scopul acestui studiu constă în evaluarea a 11 markeri circulanți ai inflamației la 68 de pacienți până la și după (24 ore, 1, 3, 6 și 12 luni) restenoză. Rezultatele primite indică o creștere preprocedurală veridică (cu 33,3-73,8%) a majorității citokinelor: factorului necrozei tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukinelor (IL) 6 și 8, proteinei chemoattractantă a monocitelor 1 (MCP-1), proteinei inflamatoare 1- $\alpha$  a macrofagelor (MIP-1- $\alpha$ ), creștere mai pronunțată, receptorului solubil al proteinei membranare SD40 și rezistinei. IL-2 și IL-12 au crescut nesemnificativ (8,1-12,7%). În același timp heregulina 1 $\beta$  s-a micșorat cu 42,6% ( $p < 0,001$ ). În primele 24 ore după reabordarea restenozei