

EVOLUȚIA LIMFOMULUI HODGKIN DUPĂ SARCINĂ ȘI NAȘTERE

Elena Oleinicova¹ – dr. med., conf. univ.,
 Ion Corcimararu – dr. hab. med., prof. univ., membru cor. al AȘM,
 Iraida Iacovleva² – dr. hab. med., Larisa Musteață¹ – dr. med., conf. univ.,
 Maria Robu¹ – dr. med., conf. univ., Vasile Musteață¹ – dr. med., conf. univ.,
 Maria Popescu¹ – asist. univ., Aliona Danila² – med. ord.,
 Natalia Sporîș¹ – asist. univ.,

Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a Universității de Stat de Medicină și
 Farmacie „Nicolae Testemitanu”¹,

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova²

E-mail: elena.oleinicova@usmf.md tel.022205-532 mob.069773434

Rezumat

Influența sarcinii asupra evoluției clinice a limfomului Hodgkin depinde de perioada bolii, în care sarcina s-a produs. Sarcina contribuie la progresarea limfomului în perioada activă a bolii, în remisiunile parțiale sau de scurtă durată. Influența negativă a sarcinii asupra limfomului Hodgkin nu s-a observat în cazurile cu remisiuni complete de o durată de 6 ani și mai mult sarcina și nașterea au evoluat fără particularități în decursul limfomului Hodgkin.

Cuvinte-cheie: limfomul Hodgkin, graviditatea, nașterea

Summary. Clinical evolution of Hodgkin lymphoma after pregnancy and delivery

The influence of pregnancy on clinical evolution of Hodgkin lymphoma depends on the period of the disease, when the pregnancy has occurred. The pregnancy contributes to lymphoma progression in the active period of the disease, in partial and short term remissions. The negative influence of Hodgkin lymphoma was not revealed in cases with complete remission lasted 6 and more years. The pregnancy and delivery evolved without patterns during the course of Hodgkin lymphoma.

Key words: Hodgkin lymphoma, pregnancy, delivery

Резюме. Клиническое течение лимфомы Ходжкина после беременности и родов

Влияние беременности на клиническое течение лимфомы Ходжкина зависит от периода заболевания когда возникла беременность. В активном периоде болезни, в ремиссии неполной и краткосрочной, беременность способствует прогрессированию заболевания. В периоде полной ремиссии 6 и более лет отрицательного влияния беременности на лимфому Ходжкина не выявлено. Беременность и роды при лимфоме Ходжкина протекали без особенностей.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, беременность, роды

Actualitatea temei

Problema sarcinii și a limfomului Hodgkin a crescut considerabil în ultimii ani în legătură cu succesele obținute în rezultatul tratamentului contemporan a bolii [6, 7].

În limfomul Hodgkin sunt șanse mari de vindecare: 80-90% - în stadiul I-II și 65-70% - în stadiul III-IV [5, 8].

Influența sarcinii asupra evoluției limfomului Hodgkin atrage atenția cercetătorilor deoarece femeile de vârstă reproductivă constituie o parte esențială a bolnavilor de această maladie [1, 2, 3]. Vârful morbidității maxime a bolii este între 20-40 ani (media 32-34 ani) - perioada vieții unei femei când ea atinge un maxim de fertilitate [7, 8].

Datele literaturii arată, că o părere unanimă cu

privire la influența sarcinii asupra evoluției limfomului Hodgkin nu există. Unii autori presupun, că sarcina influențează negativ evoluția clinică a bolii, conducând la acutizarea procesului, intensificarea generalizării [3, 4] alții susțin, că evoluția limfomului Hodgkin și durata vieții la femeile care au fost însărcinate și au născut, este aproximativ identică cu cea a pacienților fără sarcină [6, 7].

Însă indiscutabil este faptul că graviditatea și nașterea la femeile cu limfomul Hodgkin evoluează fără particularități [2].

Luând în considerație datele contradictorii ale literaturii cu privire la problema limfomului Hodgkin și a sarcinii, un mare interes prezintă studierea evoluției și prognosticului limfomului Hodgkin după sarcină și naștere, precum și influența limfomului Hodgkin asupra evoluției sarcinii și dezvoltării fătului.

În literatură se descriu cazuri de asociere a limfomului Hodgkin și sarcinii, care nu ne permit de a face concluzii veridice.

Scopul principal

Scopul acestei cercetări constă în studierea influenței sarcinii și nașterii asupra evoluției limfomului Hodgkin, precum și a dezvoltării sarcinii pe fundalul acestei maladii.

Pentru realizarea acestui scop au fost trasate următoarele sarcini:

1. Studierea influenței sarcinii asupra evoluției limfomului Hodgkin în perioada activă a bolii și în remisiune completă.
2. Decurgerea gravidității la pacientele cu limfomul Hodgkin.
3. Cercetarea frecvenței recidivelor la bolnave de limfom Hodgkin și a termenilor de apariția lor după graviditate și naștere.
4. Elaborarea indicațiilor pentru întreruperea sarcinii.

Material și metode

Au fost studiate 1970 de fișe medicale de ambulator ale pacienților cu limfomul Hodgkin, care s-au

aflat sub supraveghere în Centrul Hematologic din Moldova din anul 1965 până în anul 2014.

Din 630 femei în vârstă reproductivă, 210 au avut 243 gravidități. La 73 paciente graviditățile au fost repetate (de la 2 până la 5). Graviditățile au fost finite cu naștere la 153 femei, iar la 78 graviditatea a fost întreruptă.

Pacientele incluse în studiu cu vârsta până la 20 ani au fost 18 (8,6%), cu vârsta cuprinsă între 21 și 30 ani – 140 (66,7%), cu vârsta de 31-40 ani – 50 (23,8%), 41-50 – 2 (0,9%) paciente.

Pe parcursul studiului au fost formate formate 2 grupuri de paciente. În I grup au fost incluse 80 de femei, la care diagnosticul de limfom Hodgkin a fost stabilit pentru prima dată în timpul sarcinii sau imediat după naștere – sarcina s-a dezvoltat în perioada activă a bolii. Al doilea grup a fost constituit din 130 de paciente, la care sarcina a survenit în perioada remisiunii complete în diferiți termeni (la 1, 2, 3, 4, 5 ani și mai mulți).

La toate pacientele diagnosticul de limfom Hodgkin a fost confirmat prin examenul morfologic cu depistarea variantei histologice conform Clasificării Internaționale (tabelul 1).

Astfel varianta limfohistiocitară a fost diagnosticată la 10 (4,8%) paciente, varianta cu scleroză nodulară la 92 (43,8%), varianta mixtcelulară la 92 (43,8%), varianta cu depleția limfocitară la 16 paciente: subtipul reticular – în 15 cazuri, varianta fibroză difuză – într-un caz.

Stadiul clinic a fost stabilit în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională a limfomului Hodgkin adoptată în Ann Arbor, în anul 1971 (tabelul 2).

Prin urmare, stadiul IA a fost determinat la 37 paciente, I B – la 1 pacientă, IIA – la 68, II B – la 57, IIIA – la 18, III B – la 15, IV A – la 15, IV B – la 7 paciente. Stadiile locale sau depistate la 163 (77,6%) paciente, iar stadiile generalizate (III-IV) la 47 (22,4%). Semnele de intoxicație au fost depistate la 163 (77,6%) paciente.

Tabelul 1

Repartizarea pacientelor cu limfomul Hodgkin conform variantei histologice

Varianta histologică	În total		I grup		II grup	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Limfohistiocitară	10	48	4	5	6	4,6
Scleroză nodulară	92	43,8	32	40	60	46
Mixtcelulară	92	43,8	36	45	56	43
Depleție limfocitară	16	7,6	8	10	8	6,2
reticulară	15	7,1	7	8,7	8	6,2
fibroză difuză	1	0,5	1	1,3	-	-
În total	210	100	80	100	130	100

Tabelul 2

**Repartizarea pacientelor cu limfomul Hodgkin
în conformitate cu gradul de răspândire a procesului patologic**

<i>Stadiul clinic</i>	<i>În total</i>	<i>I grup</i>	<i>II grup</i>
I A	37	9	28
I B	1	1	-
II A	68	20	48
II B	57	28	29
III A	18	8	10
III B	15	5	10
IV A	15	6	9
IV B	7	4	3
I – II	163 (77,6)	58 (72,5%)	105 (80,8%)
III – IV	47 (22,4%)	22 (27,5%)	25 (19,2%)
B	80 (38,1%)	39 (48,75%)	41 (31,5%)

Tabelul 3

**Repartizarea pacientelor cu limfom Hodgkin
în dependență de tratamentul efectuat**

<i>Metoda de tratament</i>	<i>În total</i>		<i>I grup</i>		<i>II grup</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>
Program radical (I-II st.)	57	27,1	22	27,5	35	26,9
Program desfășurat (st.III)	24	11,9	11	13,8	13	10
Radioterapia focarelor	29	13,8	5	6,2	24	18,5
Tratament chimioradioterapeutic combinat	100	47,6	42	52,5	58	44,6
În total	210	100	80	100	130	100

Tratamentul pacientelor s-a instituit în dependență de perioada bolii. La femeile, care au hotărât să păstreze sarcina, inclusiv și în perioada activă, tratamentul special nu s-a administrat. S-a efectuat tratamentul pacientelor în perioada activă a bolii, care au întrerupt sarcina, sau a celor care au născut, dar nu mai devreme de 2-3 săptămâni după naștere.

În scopul inducerii remisiunii la 22 (27,5%) paciente din primul grup în stadiile locale s-a efectuat radioterapia după program radical și/sau monochimioterapie cu vinblastin sau ciclofosfan – în prezența semnelor de intoxicație.

Ganglioni limfatici inghinali și ovare nu au fost iradiate. La pacientele cu stadiul III (24 sau 11,9%) a fost aplicată radioterapia după program desfășurat. La 29 (13,8%) paciente radioterapia după program radical sau desfășurat nu a putut fi finalizată și s-a recurs la iradiere doar a focarelor afectate. La 100 (47,6%) paciente a fost aplicat tratamentul chimioradioterapeutic combinat. În stadiile locale s-au administrat 3 cicluri de polichimioterapie după schema CVPP și radioterapia după program radical, urmat de 3 cicluri CVPP. În stadiul III s-au administrat 5 cicluri CVPP și radioterapia după program desfășurat. În stadiul IV s-au efectuat 6 cicluri de polichimioterapie, urmate de radioterapia focarelor reziduale. După obținerea remisiunii complete, timp de 2 ani tuturor paciente-

lor s-a indicat fie monochimioterapie de menținere cu vinblastin, fie cicluri de reinducere CVPP fiecare 3 luni. Dacă în această perioadă se lua hotărârea de a păstra sarcina, tratamentul era anulat.

În perioada de remisiune completă sarcinile s-au observat cu o frecvență diferită. În primul an de remisiune completă s-au înregistrat 15 (11,5%) sarcini, în al doilea an – 12 (9,2%) sarcini, în al treilea an – 14 (10,8%), în al patrulea an – 22 (16,9%), în al cincilea an 26 (20%), în al șaselea an și peste 6 ani – 41 (31,6%) sarcini.

Rezultate și discuții. Din 80 cazuri de graviditate, înregistrate în perioada activă a bolii (primul grup) 24 s-au finalizat cu naștere. Patologia în sarcină nu s-a depistat la nici una din aceste paciente. Această constatare este menționată și de către alți autori [2, 4, 8]. La inițiativa hematologului sarcina a fost întreruptă la 46 de femei în termeni precoce ai gravidității și în 12 cazuri au avut loc avorturi spontane înregistrate. (tabelul 4).

În grupul al doilea au fost 190 paciente, la care sarcina a avut loc în perioada remisiunii complete a limfomului Hodgkin. La 34 de femei au fost sarcini repetate de aceea în total au fost înregistrate 161 de sarcini. Din cele 34 de paciente cu sarcini repetate, 28 de femei au născut de 2 ori, 5 – de 3 ori și una – de 4 ori. Cu naștere s-au finalizat 129 de sarcini. În 12

Tabelul 4

**Consecințele obstetricale ale gravidității
la pacientele cu limfom Hodgkin**

Consecințele obstetricale	În total		I grup		II grup	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Avorturi medicale	78	32,1	46	56,1	32	19,9
Nașterii	153	63	24	29,3	129	80,1
Avorturi spontane	12	4,9	12	14,6	-	-
În total	243	100	82	100	161	100

cazuri sarcinele au fost întrerupte la inițiativa hematologului și inițiativa proprie. În comparație cu primul grup la care sarcina a fost în perioada activă a limfomului Hodgkin, avorturi spontane nu s-au înregistrat. În ambele grupuri sarcinele au decurs fără particularități. Copiii născuți au fost sănătoși. La această concluzie au ajuns și alți cercetători [5, 6].

La toate pacientele din primul grup după sarcină și naștere s-a dezvoltat progresarea limfomului Hodgkin.

Tabelul 5

**Influența sarcinii asupra evoluției limfomului
Hodgkin**

Consecințele sarcinii	În total		I grup		II grup	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Progresare, recidive	100	41,2	82	100	18	11,2
Remisiunea completă se menține	143	58,8	-	-	143	88,8
În total	243	100	82	100	161	100

În grupul al II-lea, când sarcina a fost în remisiune completă, progresarea maladiei de bază s-a depistat la 18 (11,2%) paciente. Remisiunea completă s-a menținut la 143 (88,8%) paciente.

Influența negativă a sarcinii asupra evoluției limfomului Hodgkin în perioada activă a bolii a fost înregistrată și de alți cercetători [5, 6].

Aceste date corespund datelor din literatura de specialitate [6, 7]. Conform acestor date, la femeile care au născut în perioada de remisiune completă, recidiva apare în 8-18% cazuri [2, 3].

În principiu, posibilitatea instalării recidivei în cazul apariției sarcinii în perioada de remisiune completă este în strânsă corelație cu durata remisiunii. Mai frecvent recidivele au apărut în cazul, când sarcina s-a dezvoltat în primii trei ani de remisiune (27,9%: în primul an – la 11,4% din paciente, în al doilea an – la 10% din paciente, iar în al treilea an – la 6,25%. Foarte rar recidivele s-au dezvoltat, când sarcina a survenit în al patrulea și al cincelea an de remisiune (6,7%). În cazul apariției sarcinii după al șaselea an de remisiune recidivele limfomului Hodgkin nu s-au

înregistrat. La aceste concluzii au ajuns și alți autori [1, 6, 7, 8].

Așadar sarcina și nașterea în remisiune completă nu au influențat negativ evoluția limfomului Hodgkin.

Concluzii:

1. Influența sarcinii asupra limfomului Hodgkin depinde de perioada bolii în care apare sarcina. În perioada activă a bolii, în remisiune incompletă sau în perioada remisiunii de scurtă durată, sarcina provoacă progresare a limfomului Hodgkin. În perioada remisiunii complete cu o durată de 6 ani și mai mult influența negativă a sarcinii și nașterii nu este demonstrată.

2. Influența negativă a limfomului Hodgkin asupra sarcinii și nașterii nu s-a demonstrat. Copiii născuți de mame bolnave de limfom Hodgkin aflate atât în perioada activă a bolii, cât și în perioada remisiunii incomplete au fost sănătoși.

3. La toate bolnavele, la care sarcina s-a înregistrat în perioada activă a limfomului Hodgkin, în decursul primului an după sarcină și naștere s-au instalat recidive ale bolii. În remisiunea completă stabilă în decurs de 5-6 ani și mai mult riscul recidivelor limfomului Hodgkin este minimal.

4. În perioada activă a limfomului Hodgkin, în legătură cu riscul înalt de progresare a bolii este indicată întreruperea sarcinii. În perioada remisiunii complete sarcina poate fi păstrată.

Bibliografie

1. Anseimo A.P., Cavalieri E., Enrici R.M., Pescarmon E., Juerrise V., Paesano R., Pachi A., Mandelli F. Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management // Fetal Diagn. Ther. 1999 Mar-Apr; 14(2): 102-3.
2. Crepin G., Demaiele A., L'assosiation de maladie de Hodgkin et grossesse, Rev. Franc. Gynecol. et obst., 1969, 64(3), p.235-249.
3. Graser S.L., Clarke C.A., Nugud R.A., Stearns C.B., Dorfman R.F., Reproductive factors in Hodgkin's disease in women // Am. J. Epidemiol, 2003, sep. 15: 158(6), p.553-563.
4. Lepontre R., Maladie de Hodgkin et grossesse // Concours med., 1975, 25: 4698-4706.

5. Popa Georghe “Actualități în hematologie”, editura Junimea, Iași, 1995, p.99-100.

6. Демина Е.А., Волкова М.А., Сузулева Н.А., Каверзнева М.М., Ильяшенко В.В., Червонобаб Ю.В., Флейшман Е.В. Качество жизни больных лимфогранулематозом: проблемы и их решение // European School of Oncology, Москва, 2000: 2- 13.

7. Корчмару И.Ф., Параскова А.М. О влиянии беременности на течение лимфогранулематоза // Вопр. онкол., 1982, 7: 34-38.

8. Симбирцева А.П., Холсти Л., Лимфогранулематоз // Москва, 1987, p. 313-320.