

## DIAGNOSTICUL ŞI PARTICULARITĂŢILE CLINICE ALE LIMFOAMELOR NON-HODGKIN INDOLENTE

**Buruiană Sanda<sup>1</sup>- dr. şt. med., asist. univ., Robu Maria – dr. şt. med., conf. univ.  
IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”<sup>1</sup>,  
Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie**

### Rezumat

Au fost studiate aspectele clinice şi de diagnostic la 68 pacienţi cu Limfoame non-Hodgkin (LNH) indolente cu vârsta cuprinsă între 27 şi 79 de ani (bărbaţi-38, femei-30). Diagnosticul a fost confirmat histologic şi imunohistochimic. LNH limfocitare din limfocite mici au fost identificate la 28 pacienţi, din celulele zonei marginale-la 24, foliculare-la 16. LNH limfocitare din limfocite mici şi din celulele zonei marginale s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 50-69 de ani (75,0% şi 62,5%, respectiv), iar LNH foliculare –la vârsta de 40-59 de ani (68,8%). Independent de tipul LNH focarul primar tumoral a fost localizat mai frecvent în ganglionii limfatici (48,5%), preponderent în ganglionii limfatici periferici (78,8%), după care a urmat în splină (35,3%). Metastaze extranodale au fost înregistrate frecvent în măduva oaselor. În LNH limfocitare din limfocite mici şi în LNH din celulele zonei marginale afectarea măduvei oaselor a avut loc în 95,5% şi 82,4% respectiv, iar în LNH foliculare-în 72,4% cazuri. Alte organe şi ţesuturi au fost interesate mult mai rar. Supravieţuirea de peste 5 ani a pacienţilor cu LNH limfocitare din limfocite mici a constituit 65,1%, în LNH foliculare -57,2% şi în LNH din celulele zonei marginale- 44,3%. Aceste date denotă o evoluţie mai favorabilă a LNH limfocitare din limfocite mici.

**Cuvinte-cheie:** limfom non-Hodgkin, ganglioni limfatici, splină, măduva oaselor, cercetări imunohistochimice.

### Summary. Diagnosis and clinical particularities of indolent non-Hodgkin's lymphomas.

Clinical and diagnostic aspects were studied in 68 patients of 27-79 years old with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (male-38, female-30). The diagnosis was confirmed histologically and immunohistochemically. Small lymphocytic NHL were identified in 28 patients, of the marginal zone to 24, follicular to 16. Small lymphocytic NHL and marginal zone NHL have developed more frequently in people aged 50-69 years (75.0% and 62.5% respectively), but follicular NHL – in people aged 40-59 years (68,8%). Independent of the NHL type, primary tumor was localized more frequently in lymph nodes (48.5%), predominantly in the peripheral lymph nodes (78.8%), followed by spleen (35.3%). Extranodal metastases have been recorded frequently in the bone marrow. In small lymphocytic NHL and marginal zone NHL bone marrow involvement occurred in 95.5% and 82.4% respectively, and in follicular NHL in 72.4% of cases. Survival of over 5 years of patients with small lymphocytic NHL accounted for 65.1%, in follicular NHL – 57,2% and in marginal zone NHL - 44,3%. These dates denote a more favorable development of small lymphocytic NHL.

**Key words:** non-Hodgkin lymphoma, lymph nodes, spleen, bone marrow, researchs immunohistochemical.

### Резюме. Диагностика и клинические аспекты индолентных неходжкинских лимфом.

Изучены клинические и диагностические аспекты индолентных неходжкинских лимфом (НХЛ) у 68 больных в возрасте от 27 до 79 лет (мужчин было 38, женщин-30). Диагноз НХЛ был подтверждён морфологическим и иммуногистохимическим методами исследования. Лимфоцитарная НХЛ из малых лимфоцитов была уточнена у 28 пациентов, из клеток маргинальной зоны у 24, фолликулярная лимфома– у 16. Лимфоцитарные НХЛ из ма-

лых лимфоцитов и из клеток маргинальной зоны чаще были диагностированы у лиц в возрасте 50-69 лет (75,0% и 62,5%, соответственно), фолликулярные лимфомы - в 40-59 лет (68,8%). Независимо от варианта НХЛ первичный опухолевый очаг чаще локализовался в лимфатических узлах (48,5%), преимущественно в периферических (78,8%). Часто первоисточник опухоли был выявлен в селезёнке (35,3%). Экстранодальное метастазирование часто имело место в костный мозг. При лимфоцитарных НХЛ из малых лимфоцитов и из клеток маргинальной зоны метастазы в костный мозг обнаружены у 95,5% и 82,4% больных, соответственно. Поражение костного мозга при фолликулярных лимфомах наблюдалось в 72,4% случаев. Другие органы и ткани вовлекались в опухолевый процесс значительно реже. Показатель 5-летней выживаемости при лимфоцитарных НХЛ из малых лимфоцитов составил 65,1%, при фолликулярных лимфомах - 57,2% и при НХЛ из клеток маргинальной зоны - 44,3%. Полученные результаты свидетельствуют в пользу более благоприятного течения лимфоцитарных НХЛ из малых лимфоцитов.

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, лимфатические узлы, селезёнка, костный мозг, иммуногистологические исследования.

### Introducere

Limfoamele non-Hodgkin includ un grup de tumori maligne ale țesutului limfatic neomogene după structura morfologică, proprietățile imunohistochemice, citogenetice, biologiei moleculare, clinico-morfologice, răspunsul la tratament și prognostic [1, 2, 3].

LNH prezintă o patologie cu tendința de creștere a morbidității în toată lumea precum și în Republica Moldova. Morbiditatea în Republica Moldova constituie 4,1 la 100 000 de populație [4]. LNH sunt printre cele mai frecvente hemopatii maligne din lume [5]. Incidența LNH este de 15-20 la 100.000 de populație cu o creștere de 3-4% anual. Vârsta medie de afectare este de 50 de ani [12].

LNH primar pot afecta orice țesut sau organ care conține țesut limfatic cu o gamă largă de aspecte clinice și caracteristici morfologice. Diagnosticarea precoce, în stadiile inițiale (I și II) ale maladiei este esențială pentru aplicarea metodelor existente de tratament, efective pentru multe dintre tipurile LNH [15]. Tratamentul LNH, diagnosticate în stadiile I-II, asigură supraviețuirea de peste 5 ani la 75-77% dintre pacienți [4]. Concepțiile contemporane de patogenie a LNH, implementarea noilor metode de diagnostic și tratament au ameliorat esențial prognosticul acestei patologii. S-a constatat, că rezultatele nemijlocite și la distanță a tratamentului LNH depind în mare măsură

de gradul de răspândire a procesului tumoral. Însă pacienții cu LNH indolente deseori sunt diagnosticați în stadiile generalizate, fapt care influențează negativ asupra rezultatelor tratamentului și prognosticului. De aceea studierea și evidențierea unor aspecte clinice și morfologice ale LNH indolente care vor contribui la diagnosticarea lor precoce în stadiile inițiale (I și II) este actuală și reprezintă una din sarcinile principale ale sistemului ocrotirii sănătății.

**Scopul studiului:** studierea particularităților clinice și de diagnostic al LNH indolente.

**Material și metode:** Au fost studiate aspectele clinice, morfologice și imunohistochemice la 68 de pacienți cu LNH indolente cu vârsta cuprinsă între 27 și 79 de ani (bărbați -38, femei -30). Diagnosticul a fost confirmat morfologic și imunohistochemic cu identificarea tipului LNH conform Clasificării tumorilor țesutului hemopoietic și limfatic elaborată de OMS în anul 2008 și revizuită în anul 2016 [16, 17]. Pentru stadializarea procesului neoplasic s-au folosit: examenul fizic, cercetările imagistice (radiografia pulmonară, tomografia mediastinului, tomografia nazofaringelui, ultrasonografia, computer tomografia), cercetările endoscopice (fibrogastroduodenoscopia, colonoscopia, epifaringoscopia), hemograma, analize biochimice, punctatul medular, trepanobiopatul osului iliac. Gradul extinderii procesului tumoral a fost



Fig. 1. Cercetarea imunohistochimică

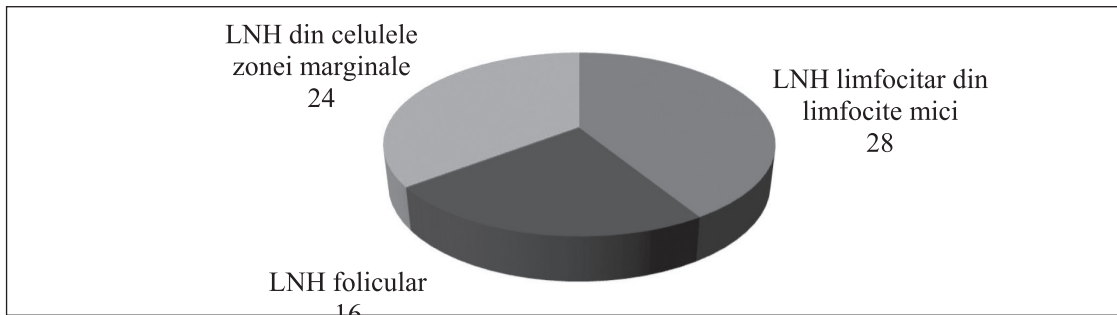


Fig. 2. Numărul de pacienți în funcție de tipurile morfologice ale LNH indolente

stabilit în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională adoptată în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971 [10, 13].

Pentru identificarea imunohistochimică a LNH indolente au fost folosiți anticorpii monoclonali anti CD19, CD20, CD23, CD5, CD10. (fig. 1.).

A fost utilizat indexul de prognostic internațional (IPI) [6, 7, 11, 19] caracteristic pentru toate tipurile de LNH indolente cu excepția LNH folicular, pentru care a fost determinat Indexul prognostic internațional pentru limfoamele foliculare (FLIPI) [9, 11, 14, 16, 18].

### Rezultate și discuții

În rezultatul studierii morfologice și imunohistochimice au fost identificate următoarele tipuri ale LNH indolente: limfocitar din limfocite mici la 28 bolnavi, din celulele zonei marginale la - 24, foliculare la - 16. (fig.2.)

LNH indolente, independent de tipul morfologic s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani. Însă se poate de constatat că frecvența LNH limfocitare din limfocite mici și LNH din celulele zonei marginale a fost mai înaltă la persoanele cu vârsta 50-69 de ani (75,0% și 62,5%,

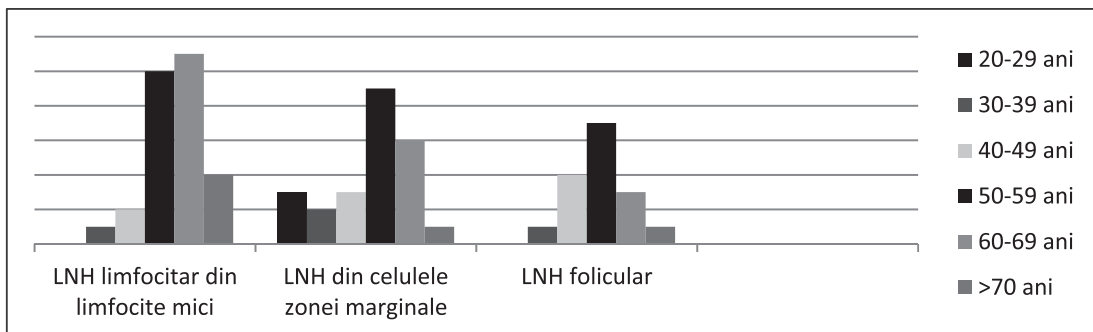


Fig. 3. Distribuția pacienților cu LNH indolente în funcție de vârstă.

respectiv), iar LNH foliculare au predominat la vârsta de 40-49 de ani (68,8%). Rar LNH indolente au fost diagnosticate la persoanele cu vârsta până la 40 de ani și mai mult de 70 de ani (fig. 3).

Distribuția pacienților cu LNH indolente în funcție de sex a fost diferită. LNH din celulele zonei marginale s-au dezvoltat mai frecvent la bărbați

(70,8%), LNH foliculare – la femei (62,5%), iar LNH limfocitare din limfocite mici au fost constatate aproximativ cu aceeași frecvență la bărbați și femei (46,4% și 50,0%, corespunzător).

Studierea LNH indolente în funcție de vârstă și sex a arătat că în grupurile de vârstă 40-49 și 50-59 de ani au predominat bărbații. La persoanele cu vârsta de

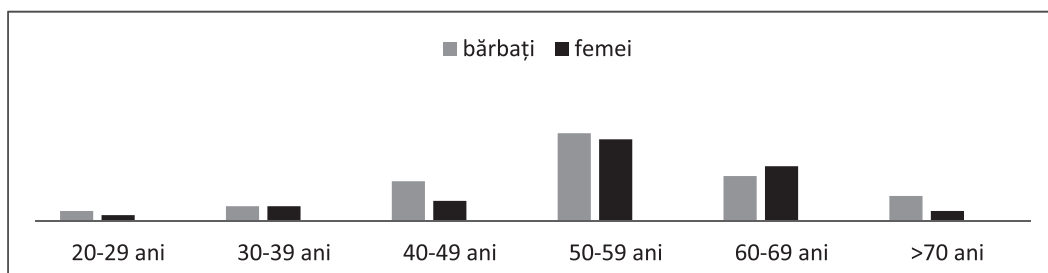


Fig. 4. Distribuția pacienților cu LNH indolente în funcție de vârstă și sex.

Tabelul 1

**Durata maladiei de la primele manifestări ale bolii până la stabilirea diagnosticului**

Tipul morfologic al LNH	Numărul de bolnavi	Durata maladiei, luni				
		≥1 abs(%)	2-3 abs(%)	4-6 abs(%)	7-12 abs (%)	>12 abs (%)
Limfocitar din limfocite mici	28	4 (14,3)	7 (25,0)	6 (21,4)	8 (28,6)	3 (10,7)
Din celulele zonei marginale	24	2 (8,3)	5 (20,8)	10 (41,7)	3 (12,5)	4 (16,7)
Foliculare	16	-	5 (31,3)	1 (6,3)	3 (18,8)	7 (43,6)
În total	68	6 (8,8)	17 (25,0)	17 (25,0)	14 (20,6)	14 (20,6)

60-69 de ani LNH s-au dezvoltat mai frecvent la femei. În grupurile de vârstă 20-29 de ani, 30-39 de ani și mai mult de 70 de ani este dificil de a face careva concluzii din cauza numărului mic de pacienți (fig. 4).

La etapa stabilirii diagnosticului, independent de tipul morfologic la majoritatea pacienților cu limfom non-Hodgkin indolent în 57 cazuri (83,8%) au fost constatate stadiile generalizate, preponderent stadiul IV (73,5%). Semnele de intoxicare generală au fost înregistrate mai frecvent în LNH din celulele zonei marginale (41,7% ). În LNH limfocitare din limfocite mici și în LNH foliculare semnele de intoxicare generală au fost constatate mai rar (21,4% și 18,7%, corespunzător). Frecvența mai înaltă a semnelor de intoxicare generală la pacienții cu LNH din celulele zonei marginale indică la un prognostic mai puțin favorabil în această formă, decât în LNH limfocitare din limfocite mici și în LNH foliculare.

Este necesar de menționat că studierea duratei maladiei de la primele manifestări clinice ale bolii până la stabilirea diagnosticului a evidențiat că la mai mult de jumătate (58,8%) din pacienți diagnosticul a fost stabilit până la 6 luni cu aceeași frecvență până la 3 și 6 luni (25,0% și 25,0%, respectiv). Până la 1 lună de la primele semne ale bolii diagnosticul de LNH a fost constatat doar la 6 (8,8%) pacienți. Este destul de mare procentul bolnavilor care au fost diagnosticați după 6 luni (41,2%) dintre care 20,6% peste 12 luni (tab.1).

Analiza duratei maladiei de la primele semne ale bolii în funcție de tipul LNH a arătat că aproape la jumătate din pacienți (43,6%) cu LNH folicular diagnosticul a fost stabilit peste 1 an de la debutul LNH. Adresarea tardivă a pacienților și diagnosticarea lor în stadii generalizate se poate de explicat prin evoluția lentă a focarului primar al LNH indolente, însă cu o generalizare rapidă.

Debutul limfoamelor non-Hodgkin indolente a avut loc mai frecvent în ganglionii limfatici (48,5%), preponderent în cei periferici (78,8%). Rar au fost primar afectați ganglionii limfatici abdominali (15,1%) și foarte rar – doar în 2 (6,1%) cazuri ganglionii limfatici mediastinali. Atrage atenția frecvența înaltă de afectare primară a splinei (35,3%), care a avut loc aproximativ cu aceeași frecvență în LNH din celulele zonei marginale, în LNH limfocitare din limfocite mici și în LNH foliculare (36,5%, 32,1% și 37,1% respectiv). Rar focarul tumoral primar s-a dezvoltat în alte organe și țesuturi: inelul limfatic Waldeyer (4,4%), tractul gastrointestinal (4,4%), alte localizări extranodale (7,4%) (fig.5).

Deși la jumătate din pacienți primar au fost afectați ganglionii limfatici, dintre care 78,8% au fost ganglionii limfatici periferici ce sunt localizări vizuale majoritatea bolnavilor au fost diagnosticați în stadiile generalizate. Aceste date de asemenea indică la o evoluție lentă a focarului primar cu generalizare rapidă a procesului tumoral. Dimensiunile mici ale

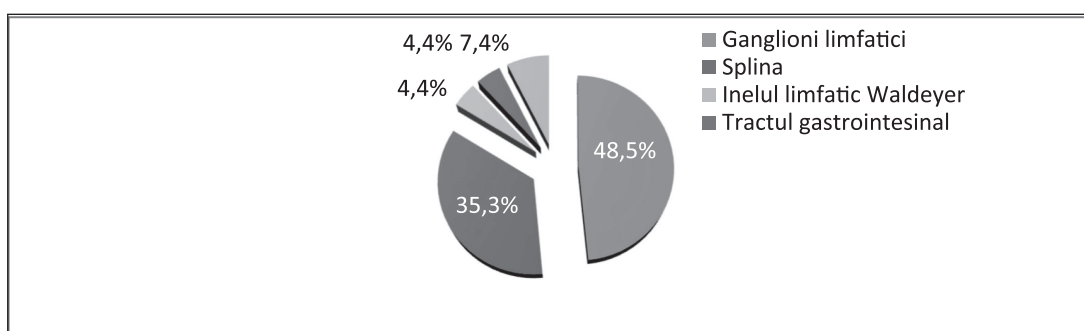


Fig.5. Distribuția pacienților cu LNH indolente în funcție de localizarea focarului tumoral primar.

formaţiunilor tumorale fără un disconfort esenţial îl face pe pacient să se adreseze mai tardiv la medic.

Independent de forma LNH indolente la etapele de generalizare frecvent au fost afectaţi ganglionii limfatici cervicali, axilari, inghinali, aproximativ cu aceeaşi frecvenţă (72,4%, 66,7%, 65,2% corespunzător). Mai rar au fost interesaţi în procesul metastatic ganglionii limfatici abdominali (44,9%) şi mediastinali (23,2%).

Se poate de menţionat, că răspândirea procesului tumoral n-a corelat evident cu tipul LNH indolente, dar a fost în funcţie de localizarea focarului primar tumoral. În toate tipurile LNH indolente în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici s-a observat o consecutivitate în extinderea procesului tumoral în ganglionii limfatici din zonele vecine, ulterior şi în cei de la distanţă. La pacienţii cu debutul LNH extranodal a lipsit această consecutivitate, după afectarea ganglionilor limfatici regionali procesul tumoral s-a răspândit în alte organe şi ţesuturi fără afectarea ganglionilor limfatici la distanţă (28,0%). Iar în cazurile de afectare primară a splinei în 32,0% cazuri au avut loc metastaze extranodale fără afectarea ganglionilor limfatici regionali şi la distanţă.

În perioada generalizării maladiei la majoritatea pacienţilor (53 din 68-77,9%) au fost constatate metastaze extranodale. Frecvent a fost afectată măduva oaselor. S-a observat o frecvenţă mai mare de afectare a măduvei oaselor în LNH limfocitare din limfocite mici (95,5%), după care au urmat LNH din celulele zonei marginale (82,4%) şi puţin mai rar în LNH foliculare (72,7%). Frecvenţa interesării măduvei oaselor a fost şi în funcţie de localizarea focarului tumoral primar. Procentul afectării măduvei oaselor a fost mai înalt la pacienţii cu LNH cu afectarea primară a splinei (95,6%). Frecvent au fost înregistrate metastaze în măduva oaselor şi în cazurile de debut al LNH indolente în ganglionii limfatici (87,5%). Mai rar a fost constatată extinderea procesului tumoral în ficat (37,2%), splină (16,9%). Alte organe şi ţesuturi au fost antrenate în LNH indolente foarte rar.

În cazurile de afectare a măduvei oaselor în hemoleucogramă cel mai frecvent a fost înregistrată leucocitoza (54,9%) ce a variat de la  $10,5 \cdot 10^9/l$  până la  $170,0 \cdot 10^9/l$ . Leucopenia a avut loc doar la 4 (7,8%) pacienţi. În 18 (35,3%) cazuri numărul de leucocite a fost în limitele normei. În toate cazurile, cu leucocitoză, în hemogramă a avut loc limfocitoză. Este necesar de menţionat că, independent de tipul LNH indolent a lipsit corelarea dintre numărul de leucocite şi formaţiunile tumorale. Au predominat dimensiunile mari ale formaţiunilor tumorale faţă de numărul de leucocite.

Supravieţuirea de peste 5 ani a pacienţilor cu LNH indolente nu diferă mult în funcţie de tipul

LNH. Însă totuşi se poate de menţionat o supravieţuire în aceeaşi termenii mai înaltă în LNH limfocitare din limfocite mici (65,1%), după care au urmat LNH foliculare (57,2%) şi LNH din celulele zonei marginale (44,3%).

Conform acestor date se poate de menţionat o evoluţie mai favorabilă a maladiei în LNH limfocitare din limfocite mici, după care au urmat LNH foliculare şi LNH din celulele zonei marginale.

### Concluzii

1. Pentru identificarea tipului LNH indolent este necesar de efectuat nu doar investigarea morfologică, dar şi cercetările imunohistochemice cu utilizarea anticorpilor monoclonali.

2. LNH limfocitare din limfocite mici şi din celulele zonei marginale preponderent s-au dezvoltat la vârsta 50-69 de ani (75,0% şi 62,5% respectiv), iar LNH foliculare la vârsta 40-59 de ani (68,8%).

3. Independent de tipul LNH debutul LNH indolente a avut loc mai frecvent în ganglionii limfatici (48,5%), preponderent în cei periferici (78,8%), după care a urmat în splină (35,3%). În alte organe şi ţesuturi LNH indolente s-au dezvoltat rar.

4. În LNH indolente cu afectarea primară a ganglionilor limfatici s-a constatat o consecutivitate în răspândirea procesului tumoral: iniţial în ganglionii limfatici regionali după care în ganglionii limfatici la distanţă. În cazurile LNH indolente extranodale această consecutivitate nu a fost determinată.

5. În LNH indolente la etapa de generalizare a procesului tumoral frecvent a fost interesată măduva oaselor care a fost mai înaltă în LNH limfocitare din limfocite mici (95,5%), după care au urmat LNH din celulele zonei marginale (82,4%) şi puţin mai rar în LNH foliculare (72,7%).

6. Deşi în LNH limfocitare din limfocite mici mai frecvent a fost afectată măduva oaselor s-a constatat o evoluţie clinică mai favorabilă. Supravieţuirea de peste 5 ani a pacienţilor cu LNH limfocitare din limfocite mici a fost egală cu 65,1%, în LNH foliculare – 57,2%, şi în LNH din celulele zonei marginale – 44,3%.

### Bibliografia

1. Buruiană S. *Aspectele clinice, hematologice şi imunohistochemice ale limfoamelor non-Hodgkin limfocitare din limfocite mici*. Simpozionul „Vigilenţa oncologică în activitatea medicală; depistarea precoce şi tratamentul tumorilor”, dedicat aniversării - 40 de ani de activitate a Catedrei de oncologie, hematologie şi radioterapie a IP USMF „Nicolae Testemiţanu”. INFO-MED. Chişinău, 2016, 2(28), p. 52-58. ISSN 1810-3936.

2. Buruiană S. *Aspectele clinice, hematologice şi imu-*

*nohistochimice ale limfoamelor non-Hodgkin foliculare: studiu prospectiv, descriptiv*. Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Chișinău, 2016, 10(4), p. 53-60. ISSN 2345-1467.

3. Campo E., Swerdlov S., Harris N., et al. *The 2008 WHO Classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concept and practical applications*. Blood, 2011, 117, p. 5019- 5032.

4. Corcimaru I. *Limfoamele nehodgkiniene*. Hematologie, 2007, p. 252-279.

5. Ferlay I., Soerjomataram I., Ervik M. et al. *Cancer Incidence and mortality Worldwide*. GLOBOCAN, 2012, vol.10.

6. Huang H.H., Xiao F., Chen F. et al. *Reassessment of the prognostic value of the International Prognostic Index and the International revised*. Exp. Ther Med., 2012, 4(3), p. 475-480.

7. Lee Hong Ghi, Kim Sung-Yong, Kim Inho et al. *Prediction of survival by applying current prognostic models in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP followed by autologous transplantation*. Blood Res., 2015, 50 (3), p. 160-166.

8. Lopez-Guillermo Armando. *A novel clinicogenetic prognostic score for follicular lymphoma*. The Lancet, 2015, 16(9), p. 1011-1012.

9. Maeng Chi Hoon, Ahn Sung Woo, Seong-Yoon Ryu et al. *Treatment outcomes and clinical relevance of the Follicular Lymphoma. International Prognostic Index in Korean follicular lymphoma patients treated with chemotherapy*. Korean J. Intern Med., 2016, 31(3), p. 560-569.

10. Miron L. *Limfoamele maligne Non-Hodgkiniene*. Suport de curs. Facultatea de Medicină. Oncologie. UMF. Iași, 2014, p. 46-88.

11. Ndiaye Faton Samba Diago, Seynabou Fall, Atoumane Faye et al. *Prognostic factors of non-Hodgkins lymphoma: retrospective study in unit blood service of the internal medicine dante in Dakar (Senegal)*. Open Journal of haematology, 2015, 6, p. 1-6.

12. Oltean G. *Curs de hematologie*. UMF. Târgul-Mureș, 2017.

13. Rhone-Alpes. *Lymphomes non hodgkiniens. Etude qualitative exploratoire molphy*. Modes de vie, hémopathies lymphoïdes, hygiène, 2014, p. 17-20.

14. Sehn Laurie H., Fenske Timothy S., Laport Gina G. *Follicular Lymphoma –Prognostic Factors, Conventional Therapies, and Hematopoietic cell Transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2012, 18(1), p. 82-91.

15. Shlankland Kate R., Jameso Armitaje, Barry V. Hancock. *Non-Hodgkin Lymphoma*. Lancet, 2012, 308, p. 848-857.

16. Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th edition. IARC Press. Lyon, 2008.

17. Swerdlow S., Campo E., Pileri S. Et al. *The 2016 revision of the World Health Organization Classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016, 20, p. 2375-2390.

18. W. Hiddemann, Cheson B. D. *How we manage follicular lymphoma*. Leukemia, 2014, 28, p. 1388-1395.

19. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. et al. *An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era*. Blood, 2014, 123(6), p. 837-842.