

PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ȘI PERTINENȚELE DIAGNOSTICE ALE LEUCEMIILOR ȘI LIMFOAMELOR MALIGNNE

Vasile MUSTEAȚĂ, dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de hematologie, Departamentul Medicina Internă,
IP USMF „N. Testemițanu”;
Departamentul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic

Tel.: +37322 205508, E-mail: vasile.musteata@usmf.md

Rezumat

Limfoamele maligne și neoplaziile mieloproliferative se consideră cele mai frecvente entități nozologice în structura morbidității prin hemopatii maligne, având în stadiile și fazele avansate o evoluție severă și prognostic rezervat. La nivel mondial incidența limfoamelor non-Hodgkin a crescut între anii 2006 – 2016 cu 45% până la 461000 cazuri. Între anii 2006 - 2016 incidența leucemiilor a crescut cu 26% de la 370000 până la 467000 cazuri. Numărul de cazuri cu hemopatii maligne diagnosticați primar și luați la evidență în IMSP Institutul Oncologic în anii 2016, 2017 și 2018 s-a cifrat la 725, 802 și 613, incidența (cazuri noi la 100000 de populație) fiind respectiv 17,6, 19,5 și 14,6. În anul 2018 limfomul Hodgkin (C81) a fost diagnosticat în 63 (10,3%) cazuri, limfoamele non-Hodgkin (C82-C85; C88, C96) – în 210 (34,3%), mielomul multiplu și tumori cu celule plasmocitare (C90) – în 59 (9,6%), leucemiile limfoide (C91) – în 92 (15,0%), leucemiile mieloide (C92) – în 90 (14,7%), alte leucemii (C93 – C95) – în 99 (16,1%). Din totalitatea de pacienți cu limfomul Hodgkin au prevalat cei din mediul urban. În limfoamele non-Hodgkin nu a fost observată diferența numerică semnificativă în stratificarea pacienților după criteriul urban/rural. Cea mai frecventă cauză de diagnosticare tardivă a fost adresarea întârziată a pacienților la medicul de familie (86,8%).

Cuvinte-cheie: hemopatiile maligne, leucemiile, transcriptul p210 a genei himerice BCR-ABL, mutația JAK2 V617F, limfomul Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin, incidența, concepția diagnostică.

Summary. Epidemiologic patterns and diagnostic pertinences of leukemias and malignant lymphomas.

Malignant lymphomas and myeloproliferative neoplasms are considered the most frequent nosological entities within the structure of morbidity by hematologic malignancies, exhibiting a severe evolution and poor prognosis in the advanced

stages and phases. Globally, the incidence of non-Hodgkin lymphomas increased between 2006 and 2016 by 45% up to 461000 cases. Between 2006 and 2016, incident cases of leukemias increased by 26% from 370000 to 467000. The number of the newly diagnosed and followed-up patients with hematologic malignancies at the Institute of Oncology in 2016, 2017 and 2018 proved to be 725, 802 and 613, the incidence (new cases per 100000 population) being respectively 17.6, 19.5 and 14.6. In 2018 Hodgkin lymphoma (C81) was diagnosed in 63 (10.3%) cases, non-Hodgkin's lymphomas (C82-C85; C88, C96) – in 210 (34.3%), multiple myeloma and plasma cells neoplasms (C90) – in 59 (9.6%), lymphoid leukemias (C91) – in 92 (15.0%), myeloid leukemias (C92) – in 90 (14.7%), other leukemias (C93 – C95) – in 99 (16.1%). The patients from the urban areas prevailed within the totality of Hodgkin lymphoma. No significant numerical difference was observed in patients with non-Hodgkin lymphomas under the stratification according to the criterion urban/rural. The most frequent cause of the diagnosis delay was the belated presentation of patients to the family doctors (86.8%).

Key-words: hematologic malignancies, leukemias, chimeric gene BCR-ABL p210 transcript, JAK2 V617F mutation, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphomas, incidence, diagnosis conceptions.

Резюме. Эпидемиологические особенности и диагностические резервы при лейкозах и злокачественных лимфомах.

Злокачественные лимфомы и миелопролиферативные опухоли можно считать наиболее частыми нозологическими формами в структуре заболеваемости злокачественными гемопатиями, которые в поздних стадиях и фазах имеют тяжёлое течение и зачастую неблагоприятный прогноз. Число случаев со злокачественными гемопатиями, первично диагностированных и поставленных на учёт в Онкологическом Институте в 2016, 2017 и 2018 годах составило 725, 802 и 613, заболеваемость равняясь соответственно 17,6, 19,5 и 14,6 на 100000 населения. При неходжкинских лимфомах отмечено численное различие при стратификации пациентов по критерию городской/сельский. Частой причиной поздней диагностики являлось несвоевременное обращение пациентов к семейным докторам (86,8%).

Ключевые слова: злокачественные гемопатии, лейкозы, транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL, мутация JAK2 V617F, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, заболеваемость, диагностическая концепция.

Introducere: Hemopatiile maligne constituie o problemă actuală pentru sănătatea publică la nivel mondial, regional și național. Pe parcursul deceniului se observă tendința de creștere a incidenței, prevalenței și mortalității prin hemopatii maligne în majoritatea unităților administrativ-teritoriale ale Republicii Moldova. Limfoamele maligne și neoplaziile mielo-proliferative se consideră cele mai frecvente entități nozologice în structura morbidității prin hemopatii maligne, avînd în stadiile și fazele avansate o evoluție severă și prognostic rezervat [2, 14]. Limfoamele maligne sunt proliferări celulare monoclonale maligne, avînd ca punct de plecare țesutul limfoid [2]. Limfoamele non-Hodgkin se consideră actualmente cea mai frecventă hemopatie malignă, incidența fiind în creștere continuă [2, 4, 7]. Incidența în țările occidentale constituie 14-19 cazuri noi la 100000 de populație (4% din tumori maligne) [2, 9]. Majoritatea cercetătorilor relevă majorarea morbidității prin limfoamele foliculare, limfoamele extra-ganglionare B-celulare și limfoamele ganglionare T-celulare. Neoplaziile mielo-proliferative cronice (NMC) reprezintă procese neoplazice clonale ale sistemului hematopoietic, constituind 40 – 50% din toate leucemiile la adulți. Patologiile se caracterizează în special prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloide, megacariocitare sau/și eritrocitare, cu creșterea masei celulare totale și a celei circulante. Morbiditatea prin leucemie mieloidă cronică variază între 0,6 -1,6

cazuri la 100000 de populație [5, 12, 13]. Incidența mielofibrozei idiopatice constituie 0,5 - 1,5 cazuri la 100000 de populație [5, 6]. Morbiditatea prin policitemia vera variază între 0,2 - 1,3 cazuri la 100000 de populație [5, 6]. În anul 2016 au fost înregistrate 461000 cazuri noi de limfom non-Hodgkin și 240000 decese din cauza progresării acestei limfoproliferări maligne. Între anii 2006 - 2016 incidența limfoamelor non-Hodgkin a crescut de la 319078 cazuri cu 45%. La nivel mondial limfoamele non-Hodgkin au cauzat 6,8 milioane DALYs (disability-adjusted life-years) în 2016. Între anii 2006 - 2016 incidența leucemiilor a crescut cu 26% de la 370000 pînă la 467000 cazuri [4]. În anul 2011, estimativ 44600 pacienți au fost diagnosticați cu leucemie în SUA, și în 21780 cazuri a survenit deces din cauza progresării maladiei [7]. La nivel global în anul 2016 leucemiile au cauzat 10,2 milioane DALYs. Morbiditatea prin hemopatii maligne crește cu vîrstă, cu incidența maximă cuprinsă între 45 - 65 ani [9], maladiile afectînd, astfel, populația aptă de muncă. Creșterea morbidității în populația aptă de muncă, diagnosticarea adesea tardivă a hemopatiilor maligne și nivelul semnificativ de dizabilitate pot fi considerate ca subiecte primordiale ale hematocologiei clinice și sănătății publice, ce a argumentat necesitatea cercetării particularităților epidemiologice și diagnostice ale acestora.

Objective: Studiarea incidenței și relevanței diagnostice ale hemopatiilor maligne, spectrului de

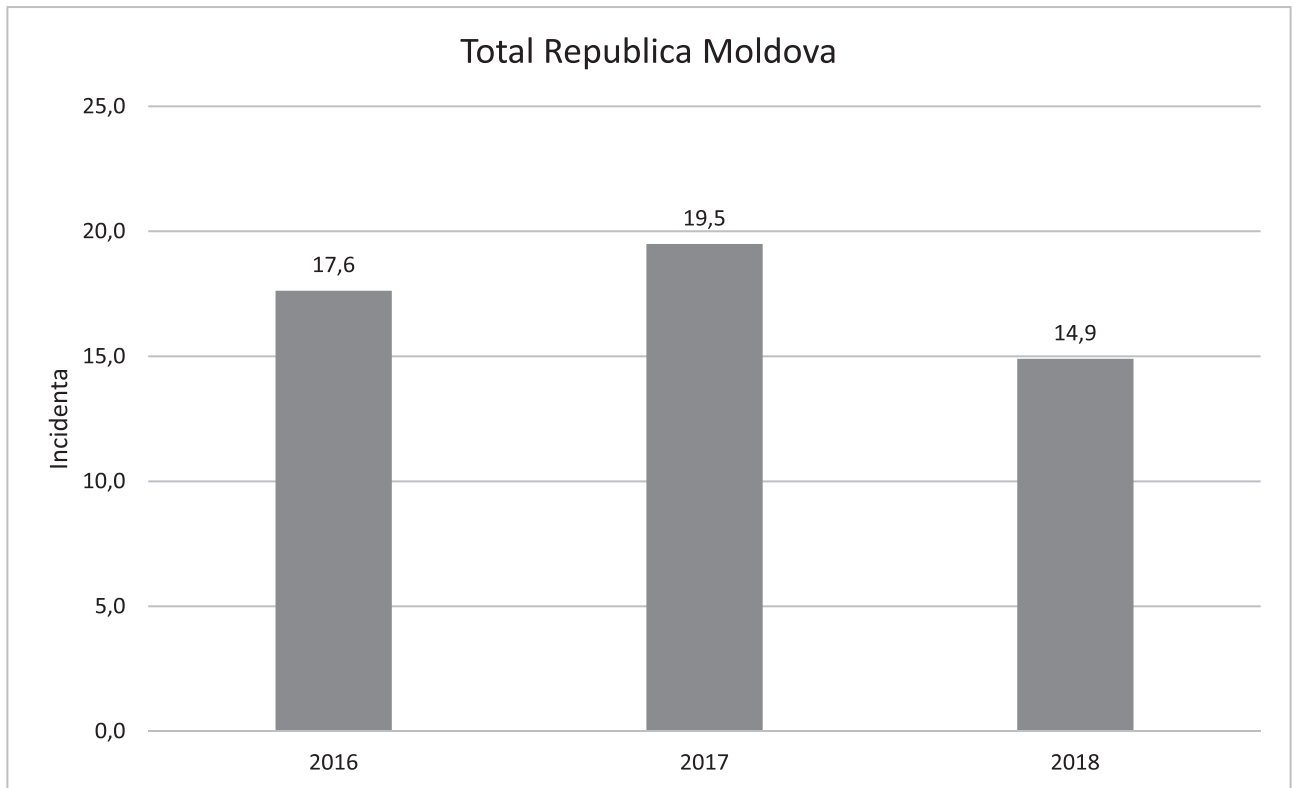


Figura 1. Incidența hemopatiilor maligne în Republica Moldova

hemopatii maligne cu depistarea tardivă și cauzelor acesteia.

Material și metode: Tipul hemopatiilor maligne a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid revizuite de O.M.S. în anul 2016 [1]. În calitate de metode de cercetare au fost utilizate următoarele: epidemiologică, statistica descriptivă, comparativă, clinico-analitică [11]. Pentru confirmarea diagnosticului a fost utilizate examinările histopatologice, citologice, citogenetice, moleculare și de imunofenotipare. Diagnosticul de leucemie acută a fost confirmat morfologic prin analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite, puncția măduvei oaselor cu examenul citologic, citochimic și citogenetic al aspiratului medular, cu determinarea procentajului ($\geq 20\%$) și tipului de celule blastice. În cazurile de incertitudine diagnostică tipul leucemiei acute a fost identificat prin efectuarea imunofenotipării și examenului citogenetic al sângelui venos și a aspiratului medular [3]. În leucemia mieloidă cronică în scopul determinării cantitative a expresiei leucemiei acute genei himerice BCR-ABL de tip 210 și tip p190 la etapa de stabilire a diagnosticului a fost aplicată metoda PCR în regimul timpului real [12, 13]. Prin testul PCR cantitativ au fost investigați 5 produși de transcripție (b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2). În cazu-

rile cu policitemia vera și mielofibroza idiopatică ca criterii diagnostice majore au servit datele trepanobiopsiei medulare și determinarea mutației JAK2 V617F [10]. Diagnosticul de mielom multiplu a fost confirmat de puncția medulară prin prezența celulelor mielomice peste 10% în cazurile cu osteodistrucție. În lipsa osteodistrucției procentajul diagnostic relevant al celulelor mielomice a depășit 20% [8]. După posibilitate și în cazurile diagnostice incerte s-a efectuat determinarea cantitativă a gradientului M în serul sangvin și a markerilor imunofenotipici.

Rezultate: În cooperare cu Cancer-Registru au fost obținute datele statistice care reflectă situația epidemiologică curentă în domeniul hemopatiilor maligne în Republica Moldova. Numărul de cazuri cu hemopatii maligne diagnosticați primar și luați la evidență în IMSP Institutul Oncologic în anii 2016, 2017 și 2018 s-a cifrat la 725, 802 și 613, incidența (cazuri noi la 100000 de populație) fiind respectiv 17,6, 19,5 și 14,6 (figura 1). În anul 2018 limfomul Hodgkin (C81) a fost diagnosticat în 63 (10,3%) cazuri, limfoamele non-Hodgkin (C82-C85; C88, C96) – în 210 (34,3%), mielomul multiplu și tumori cu celule plasmocitare (C90) – în 59 (9,6%), leucemiile limfoide (C91) – în 92 (15,0%), leucemiile mieloide (C92) – în 90 (14,7%), alte leucemii (C93 – C95) – în 99 (16,1%) (figura 2). În anii 2016, 2017 și 2018

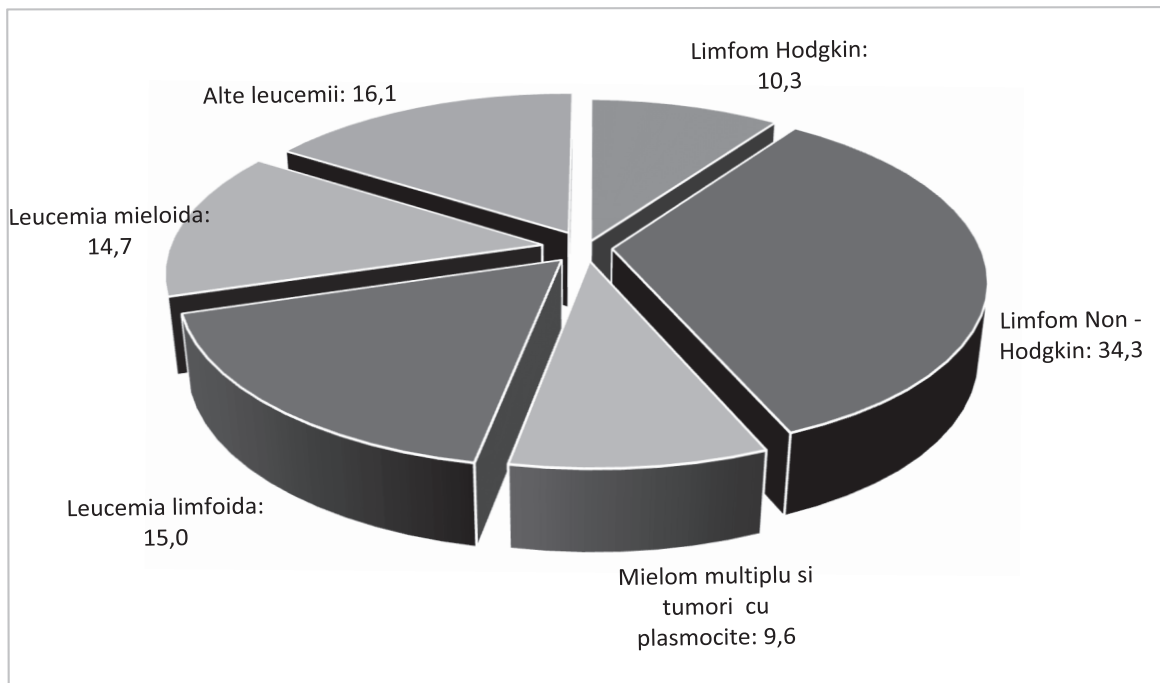


Figura 2. Structura morbidității prin hemopatiilor maligne în Republica Moldova în funcție de entitatea nozologică

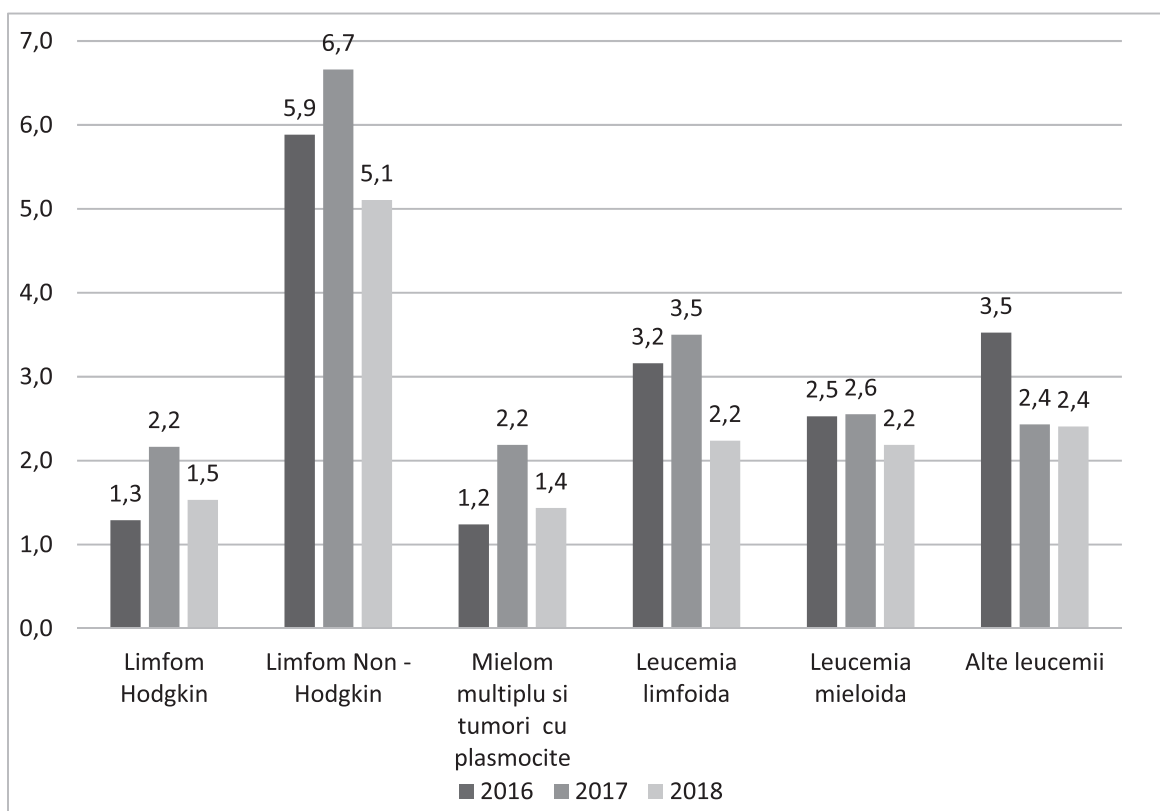


Figura 3. Incidența hemopatiilor maligne în Republica Moldova în funcție de entitatea nozologică

incidența limfomului Hodgkin a fost respectiv 1,3, 2,2 și 1,5, limfoamelor non-Hodgkin – 5,9, 6,7 și 5,1, mielomului multiplu și tumorilor cu celule plasmocitare – 1,2, 2,2 și 1,4, leucemiilor limfoide – 3,2, 3,5 și 2,2, leucemiilor mioide – 2,5, 2,6 și 2,2, altor leuce-

mii – 3,5, 2,4 și 2,4 (figura 3). Majoritatea pacienților (68,4%) au fost în vârstă de peste 50 ani. Vârsta bolnavilor cu mielofibroza idiopatică a variat între 30 – 79 ani, cu predominarea categoriei vârstnice de 50 – 59 ani (46,6%). Vârsta bolnavilor de LMC a oscilat între

14 – 81 ani, cu predominarea grupurilor de vârstă de 30–39 (17,9%), 40–49 (27,4%) și 50–59 (19,0%) ani, ce indică afectarea preponderant a păturilor sociale apte de muncă. Vârsta pacienților cu policitemia vera a fost cuprinsă între 29–74 de ani, cu prevalarea categoriei vârstnice de 50–59 ani (38,0%) și 60–69 ani (22,7%). Incidența comparativ crescută a limfoamelor maligne a permis de a studia structura morbidității în funcție de criteriu urban/rural. Numărul pacienților cu limfoamele maligne aflați la evidența în IMSP Institutul Oncologic la 1 ianuarie a anilor 2014, 2015 și 2016 a fost respectiv 1026 (442 (43,1%) – mediul rural, 584 (56,9%) – mediul urban), 1056 (455 (43,1%) – mediul rural, 601 (56,9%) – mediul urban), 1100 (487 (44,3%) – mediul rural, 613 (55,7%) – mediul urban) cu limfomul Hodgkin și 1314 (659 (50,1%) – mediul rural, 655 (49,9%) – mediul urban), 1369 (684 (49,9%) – mediul rural, 685 (50,1%) – mediul urban), 1484 (730 (49,2%) – mediul rural, 754 (50,8%) – mediul urban) cu limfoamele non-Hodgkin. Numărul de cazuri cu limfoamele maligne incluși în Cancer-Registru al IMSP Institutul Oncologic la 1 ianuarie a anului 2018 a fost 872 cu limfomul Hodgkin și 1085 cu limfoamele non-Hodgkin. Scăderea incidenței și a numărului total de pacienți înregistrați cu limfoamele maligne în ultimii 2 ani se poate explica prin migrația populației și înregistrarea posibilă a pacienților de chirurghi-oncologi pînă la confirmarea histopatologică a diagnosticului.

Din numărul total de pacienți cu limfomul Hodgkin prevalează cei din mediul urban. În limfoamele non-Hodgkin nu se observă diferența numerică semnificativă în stratificarea pacienților după criteriul urban/rural. Referitor la pacienții cu hemopatii maligne primar diagnosticate în anul 2019 în IMSP Institutul Oncologic, depistarea tardivă s-a constatat în 39,2% de cazuri, fiind în stadiile și fazele avansate ale procesului tumoral. Din totalitatea cazurilor cu hemopatii maligne tardiv depistate limfomul non-Hodgkin, st. III-IV a constituit 68,6%, limfomul Hodgkin, st. III-IV – 7,8%, mielomul multiplu, st. III – 5,2%, leucemia acută – 13,2%, leucemia mieloidă cronică, faza cronică tardivă – 2,6%, policitemia vera, st. IIA – 2,6%. Intervalul de timp de la debutul bolii pînă la confirmarea diagnosticului a oscilat între 1 – 24 luni, constituind în mediu 5,76 luni. În perioada de 1-6 luni diagnosticul de hemopatie malignă a fost stabilit în 76,3% de cazuri, 7-12 luni – 18,5%, 13-18 și 19-24 luni – respectiv în 2,6% de cazuri. Intervalul de timp de la debutul bolii pînă la confirmarea diagnosticului în limfoamele maligne a constituit 1,5-24 luni, în mielomul multiplu – 2-5 luni, în leucemiile acute – 1-12 luni, în leucemia mieloidă cronică – 4 luni și în policitemia vera – 6 luni. Cea mai frecventă cauză

de diagnosticare tardivă a fost adresarea întârziată a pacienților la medic de familie (86,8%). Concepțiile diagnostice derezonabile ale medicilor de familie/de sector ca cauza depistării tardive au fost identificate în 28,9% de cazuri, inclusiv 8 (21,1%) cazuri cu adresarea tardivă. Concepțiile diagnostice derezonabile ale medicilor specialiști (neuropatolog, ftziopneumolog, ginecolog) au servit cauza diagnosticării tardive la 10,5% de pacienți. Debutul insidios al leucemiilor acute a fost interpretat ca anemia fierodeficientă. Debutul limfoamelor maligne a fost considerat ca limfadenită reactivă, laringită acută, gastrită, acutizarea hepatitei cronice virale.

Concluzii:

1. Diferența considerabilă a indicelui morbidității prin hemopatii maligne între Republica Moldova și celelalte state europene nu s-a constatat.
2. Din totalitatea de pacienți cu limfomul Hodgkin au prevalat cei din mediul urban.
3. În limfoamele non-Hodgkin nu a fost observată diferența numerică semnificativă în stratificarea pacienților după criteriul urban/rural.
4. Perioada debutul bolii – confirmarea diagnosticului a fost mai îndelungată la pacienții cu limfoamele maligne.
5. Carența vigilenței oncologice a determinat derezonabilitatea concepțiilor diagnostice ale unor categorii de medici, în pofida accesibilității opțiunilor diagnostice necesare pentru identificarea hemopatiilor maligne.
6. Debutul insidios și latent al unor hemopatii maligne a influențat adresarea tardivă a bolnavilor la medici de familie.

Bibliografie:

1. Arber, D.A. et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016; 127: 2391-2405.
2. Armitage, J.O., Gascoyne, R.D., Lunning, M.A. et al., *Non-Hodgkin lymphoma*. The Lancet, 2017; 390: 298-310.
3. Estey, E.H., Faderl, S.H., Kantarjian, H.M., *Hematologic Malignancies: Acute Leukemias*. Springer Berlin Heidelberg New York, 2008: 293 p.
4. Fitzmaurice, C. et al., *Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study*. JAMA Oncol., 2018; 4(11):1553-1568.
5. Mehta, J. et al., *Epidemiology of myeloproliferative neoplasm in the United States*. Leuk. Lymphoma, 2014; 55 (3): 595-600.
6. Moulard, O. et al. *Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the*

European Union. In: European Journal of Haematology, 2014; 92: 289–297.

7. National Cancer Institute. (2011, November 10). *SEER stat fact sheets: Leukemia. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*. Retrieved from <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>.

8. Rajkumar, V.S., *Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. American Journal of Hematology, 2018; 93 (8): 1091-1110.

9. Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal A., *Cancer Statistics*. Cancer J Clin., 2016; 66: 7-30.

10. Silver, R.T., Chow, W., Orazi, A. et al., *Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: prospective analysis*. Blood, 2013; 122 (11): 1881-86.

11. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.

12. Hughes, T.P., Ross, D.M., Melo, J.V. *Handbook of chronic myeloid leukemia*. Springer International Publishing Switzerland, 2016: 1–66.

13. Thompson, P.A., Kantarjian, H.M., Cortes, J.E. *Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015*. Mayo Clinic Proceedings, 2015; 90 (10): 1440–1454.

14. Zelenetz, A.D., Gordon, L.I., Wierda, W.G. et al., *National Comprehensive Cancer Network, Non-Hodgkin lymphomas, version 4.2014*. J Natl Compre Canc Netw., 2014; 12: 1282-1303.