

EVALUAREA CAZURILOR DE LMNH LA COPIL TRATATE ÎN CLINICA DE PEDIATRIE FUNDENI (2000-2005)*

The evaluation of the childhood Non-Hodgkin Lymphoma cases treated in Fundeni Pediatric Clinic (2000-2005)

Dr. Adriana Sărsan, Prof. Dr. Constantin Arion

Clinica de Pediatrie, I.C. Fundeni, București

REZUMAT

Limfoamele maligne non-Hodgkin reprezintă un grup heterogen de neoplasme limfoide. Cele 4 subtipuri de limfom diferă semnificativ din punct de vedere clinic, histopatologic, imunologic și molecular, ceea ce este crucial pentru adoptarea tratamentului adecvat. Diferențe foarte importante apar în ceea ce privește cinetica ciclului celular și predispoziția de invadare a MO și a SNC. Un obiectiv major l-a constituit identificarea cu acuratețe a *factorilor de prognostic* care se corelează puternic cu o probabilitate mare de evoluție nefavorabilă/deces și care permit încadrarea cazurilor pe grupe de risc, precum și analiza supraviețuirii pacienților în funcție de numărul acestor factori predictori.

Cuvinte cheie: limfom malign non-Hodgkin la copil; corelații histopatologice, imunofenotipice, clinice și citogenetice; protocoale terapeutice; supraviețuirea globală.

ABSTRACT

Non-Hodgkin lymphoma comprises a heterogeneous group of lymphoid neoplasms. The four main NHL subtypes of childhood exhibit significant differences in terms of their clinical features, which may be crucial for determining therapeutic strategies. The most important disparities are significantly different cell cycle kinetics and different dispositions for invasion of the bone marrow and central nervous system. A major target was to identify correctly the negative prognostic factors which confer a much less favorable prognosis, as well as the survival depending on the number of these prognostic factors.

Keywords: childhood Non-Hodgkin Lymphoma; correlation of histopathologic subgroup, immunophenotype, clinical features and cytogenetics; therapy protocols; overall survival.

Limfoamele non-Hodgkin reprezintă un grup eterogen și complex de afecțiuni maligne a căror incidență este în creștere în țările dezvoltate. La copil, toate variantele histopatologice (limfomul Burkitt, limfomul limfoblastic, limfomul cu celulă mare B și limfomul cu celulă mare anaplastic) sunt variante agresive, tumorile având un ritm foarte rapid de creștere. Alternativele terapeutice trebuie să țină seama de tipul histologic și imunofenotipic al limfomului, precum și de factorii de prognostic.

În perioada 1 ianuarie 2000 - 31 decembrie 2005 au fost internați în Clinica de Pediatrie a Institutului Clinic Fundeni 50 de copii diagnosticați cu LMNH. În funcție de tipul histopatologic și imunofenotipul celular, cazurile au fost împărțite în 2 loturi, notate

A și B. Lotul A, în care au fost incluse tipurile de LMNH limfoblastic cu precursori B și T și LMNH anaplastic, a beneficiat de Protocolul LNH-BFM 90. Lotul B, în care au fost încadrate LMNH tip Burkitt și cele cu celulă mare B, a beneficiat de Protocolul FAB LMB 96. Lotul A a cuprins 28 de pacienți, în timp ce lotul B, 22 de pacienți.

Am efectuat un studiu de tip retrospectiv, având ca sursă de documentare foaia de observație clinică. S-a analizat fiecare caz din punct de vedere al următorilor parametri:

- localizarea primară la debut (ganglionar, mediastinal, abdominal, cutanat, osos, craniocervical, renal, țesut limfatic Waldeyer, SNC);

*Lucrarea are la bază studiul efectuat pentru teza de doctorat a dnei Dr. Adriana Sărsan (Conducător Științific, Prof. Dr. Constantin Arion) și susținută și acceptată în ședință publică la UMF „Carol Davila” București, în data de 23 aprilie 2008.

- prezența altor modificări clinice evidențiate la examenul obiectiv;
- corelarea rezultatelor histopatologice cu cele imunohistochimice;
- factorii de risc asociați: vârstă, sex, tabloul hematologic periferic, valoarea LDH, afectarea măduvei osoase sau SNC la debut, stadializarea;
- evoluția și complicațiile apărute în cursul acesteia (supraviețuirea la 1 an, 3 ani și > 5 ani).

Încadrarea cazurilor pe grupe de risc s-a efectuat conform criteriilor internaționale, iar schemele de chimioterapie aplicate au corespuns acestor grade de risc.

Prin datele consemnate la reinternări, am apreciat:

- răspunsul la tratament (evaluat ca: remisiune completă sau parțială, refractar, non-responsiv);
- apariția recăderilor;
- complicațiile legate de boală sau tratament.

Informațiile obținute, precum și concluziile asupra rezultatelor acestor corelații au fost introduse într-o bază de date care a fost folosită în prelucrarea statistică a lotului studiat din punct de vedere:

- descriptiv: incidența și prevalența factorilor și a evenimentelor studiate;
- al semnificației statistice a diferiților factori de risc independenți sau asociați, suspicioși a avea valoare prognostică în ceea ce privește supraviețuirea globală.

Ambele loturi au urmat aceleași etape de analiză clinică și paraclinică.

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic conform programului SPSS 15.0

REZULTATE

1. Caracteristici generale ale celor două loturi

Vârsta la diagnosticare a pacienților incluși în studiu a variat între 3,42 ani (valoarea minimă) și 17,25 ani (valoarea maximă), înregistrând o valoare medie de 10,82 ani, cea mai frecventă valoare a vârstei la diagnosticare fiind de 8,33 ani.

În ceea ce privește repartitia pe **grupe de vârstă**, în ambele loturi s-a înregistrat o majoritate a pacienților cu vârste peste 5 ani: 89,3% în lotul BFM'90 și respectiv de 81,8% în lotul LMB'96 (diferențe neseemnificative statistic $\chi^2 = 0.571$, $p = 0.450$).

Structura pe sexe a arătat o preponderență masculină în ambele loturi: 67,9% în lotul BFM'90 și respectiv 72,7% în lotul LMB'96, în timp ce sexul feminin a fost minoritar: 32,1% în lotul BFM'90, respectiv 27,3% în lotul LMB'96 (diferențe neseemnificative statistic $\chi^2 = 0.139$, $p = 0.709$). Per total, raportul masculin-feminin al pacienților incluși în studiu (7/3) nu este semnificativ diferit

față de cel al întregii populații de pacienți cu limfoame non-Hodgkiniene citat în literatura (3/1 – test binomial $p = 0,388$).

Mediul de proveniență al pacienților a fost, în cele mai multe cazuri, cel urban: 71,4% în lotul BFM'90, respectiv 63,6% în lotul LMB'96.

Intervalul debut – diagnostic a înregistrat valori între 7 zile (valoarea minimă) și 720 (valoarea maximă), având o valoare medie de 59,86 de zile, cu o deviație standard de 106,092, cel mai frecvent, între debutul simptomatologiei și diagnosticarea afecțiunii existând un interval de 30 de zile.

2. Manifestări la debut

Cea mai frecventă manifestare la debut a fost adenopatia, prezentă în total la jumătate dintre pacienții incluși în studiu, urmată de compromiterea căilor respiratorii superioare, prezentă la 22% dintre cazuri, apoi de manifestările abdominale, prezente la 14% dintre cazuri, și de manifestările osoase, prezente la 6% dintre cazuri. Sindromul de venă cavă superioară, manifestările cervicale, renale sau cele cutanate la debutul bolii, au fost întâlnite cu o frecvență mai mică (respectiv 4% pentru fiecare). Proporțiile în care diferitele manifestări de debut au fost întâlnite la cele două loturi nu au diferit statistic semnificativ, cu excepția compromiterii căilor respiratorii superioare care a fost mai frecventă la pacienții lotului BFM'90 (35,7%) față de pacienții lotului LMB'96 (4,5%) ($\chi^2 = 6.975$, $p = 0.008$).

3. Examenul obiectiv

Cel mai frecvent, examenul clinic obiectiv a arătat prezența adenopatiilor periferice, 72% din totalul pacienților prezentând acest semn clinic, marea lor majoritate (38%) fiind constatate la pacienții lotului LMB'96, restul (34%) fiind prezente la pacienții lotului BFM'90. Pe locul doi ca frecvență, hepatosplenomegalia și manifestările sistemice au fost identificate la examenul obiectiv al pacienților din studiu, fiecare în proporție totală de 38%. În ordinea descrescătoare a frecvențelor observate, la examenul clinic al pacienților din studiu s-a mai evidențiat: prezența hipertrofiei amigdaline la 12% dintre numărul total al cazurilor în proporții statistic similare la cele două loturi și prezența pleureziei la 12% dintre numărul total al cazurilor, toate fiind înregistrate la pacienți aparținând lotului BFM'90. Tumora abdominală palpabilă a fost descoperită în 10% dintre cazuri la examenul obiectiv, în proporții statistic similare la cele două loturi, în timp ce în numai 6% din totalul cazurilor tumora abdominală a fost descoperită chirurgical, de ase-

menea, în proporții similare la cele două loturi. Alte manifestări (cutanate, cardiace, renale, osoase) au fost găsite la examenul clinic în proporție totală de 14%, fără diferențe statistic semnificative între cele două loturi.

4. Rezultate de laborator

Valoarea hemoglobinei la diagnosticare a variat între 6,10 g/dl (valoarea minimă) și 15,20 g/dl (valoarea maximă), având o valoare medie de 12,02 g/dl și o deviație standard de 2,21; cel mai frecvent, hemograma pacienților din lotul de studiu a arătat o valoare a hemoglobinei de 12,60 g/dl. **Valoarea leucocitelor la stabilirea diagnosticului** a variat între 1600/mm³ (valoare minimă) și 70900/mm³ (valoare maximă), având o valoare medie de 13575,80 și o deviație standard de 15093,86. Mediana leucogramei pacienților din studiu a arătat valoarea de 5000 leucocite/mm³. **Valoarea trombocitelor la stabilirea diagnosticului** a variat între 50000/mm³ (valoarea minimă) și 745000/mm³ (valoarea maximă) având o valoare medie de 316300/mm³ și o deviație standard de 146745. Mediana pacienților din lotul de studiu s-a situat la o valoare a trombocitelor de 200000/mm³. **Funcția de coagulare la stabilirea diagnosticului** a fost în majoritatea cazurilor (96%) normală, anomalii de coagulare fiind consemnate la numai 4% dintre pacienții care aparțin în totalitate lotului BFM'90. **Sindromul biologic inflamator** a fost prezent la 58% dintre pacienți, din care majoritatea (40%) aparțin lotului BFM'90, restul (18%) aparținând lotului LMB'96. **Valoarea vitezei de sedimentare a hematilor la stabilirea diagnosticului** a variat între 2 mm/h (valoarea minimă) și 130 mm/h (valoarea maximă), având o valoare medie de 30 mm/h cu o deviație standard de 31,18. Cel mai frecvent, valoarea VSH-ului la pacienții din studiu a fost de 30 mm/h. **Valoarea fibrinogenului la diagnosticare** a variat între 192 mg/dl (valoarea minimă) și 812 mg/dl (valoarea maximă), având o medie de 453 mg/dl cu o deviație standard de 173,781. Cel mai frecvent, valoarea fibrinogenului la diagnosticare a fost de 287 mg/dl.

Funcția hepatică la diagnosticare a fost în majoritatea cazurilor (96%) normală, atât la pacienții lotului BFM'90 (96,4%), cât și la pacienții lotului LMB'96. **Funcția renală la diagnosticare** a fost în majoritatea cazurilor (96%) normală, atât la pacienții lotului BFM'90 (54%), cât și la pacienții lotului LMB'96 (42%) (95,5%). Comparând mediile valorilor LDH la diagnosticare obținute de pacienții celor două loturi de studiu, acestea au fost de 1045,64 U/L la pacienții lotului BFM'90 (min = 369 U/L, max = 3566 U/L, dev.std = 736,89) și respectiv

de 801,36 U/L la pacienții lotului LMB'96 (min = 180 U/L, max = 2250 U/L, dev.std = 444,984). În schimb, comparând proporțiile în care valorile crescute ale LDH la diagnosticare au fost înregistrate la pacienții celor două loturi, s-au observat diferențe statistic semnificative ($\chi^2 = 7,380$, $p = 0,007$), pacienții lotului BFM'90 prezentând de aproximativ două ori mai frecvent valori crescute ale LDH față de cei ai lotului LMB'96.

Aspectul măduvei osoase la diagnosticare a fost normală în majoritatea cazurilor (82%). Doar 2 pacienți (4%), toți aparținând lotului BFM'90, au prezentat mai puțin de 25% blaști atipici la examinarea măduvei osoase, în timp ce 7 pacienți (14%), din care, 4 pacienți (8%) aparțin lotului BFM'90 și 3 pacienți (6%) aparțin lotului LMB'96, au prezentat o măduva osoasă conținând peste 25% blaști atipici („leukemia-lymphoma“).

Aspectul lichidului cefalorahidian la diagnosticare a fost în majoritatea cazurilor (98%) unul normal, prezența blaștilor atipici fiind consemnată în LCR la un singur pacient, care aparține lotului BFM'90

5. Clasificarea histopatologică, fenotipică și stadializarea

Cel mai frecvent **tip histopatologic** de limfom prezentat de pacienții studiați a fost tipul limfoblastic în proporție de 52% din totalitatea cazurilor, urmat, la egalitate de procente, de tipul Burkitt și cel cu celula mare B, în proporție de 22% din totalul cazurilor, pe ultimul loc fiind cel cu celulă anaplastică – 4%. Din totalul celor 50 de pacienți studiați, 30 de pacienți, reprezentând 60% din total, au prezentat limfoame cu fenotip B, iar 20 de pacienți, reprezentând 40% din total, au prezentat limfoame cu fenotip T.

În ceea ce privește **stadializarea** limfoamelor, pacienții studiați au prezentat de obicei stadii avansate de evoluție a limfoamelor, stadiile III și IV fiind fiecare prezente în proporție de 32% din total; stadii incipiente de evoluție – stadiul I – au fost semnalate doar în 8% din totalul cazurilor, respectiv 28% pentru stadiul II

6. Răspunsul terapeutic

Răspunsul la tratament al pacienților studiați a fost în majoritatea cazurilor unul favorabil, în 84% dintre cazuri acesta ducând la obținerea unei remisiuni complete a bolii, 10% din totalul pacienților intrând în remisiune parțială și numai 2% dintre ei neavând răspuns terapeutic.

Analizând comparativ răspunsul terapeutic la cele două loturi de pacienți s-a observat că, din

totalul cazurilor cu remisiune completă, 48% s-au înregistrat la pacienții lotului BFM'90, restul de 36% fiind consemnate la pacienții lotului LMB'96, iar din totalul cazurilor cu remisiune parțială 4% au fost înregistrate la pacienții lotului BFM'90, iar 6% la pacienții lotului LMB'96; totalitatea cazurilor fără răspuns terapeutic au fost înregistrate în lotul BFM'90, diferențe care nu sunt statistic semnificative ($\chi^2 = 1,357$; $p = 0,716$), cele două loturi nediferind semnificativ din punct de vedere al răspunsului la tratament.

Recăderile s-au înregistrat la 40% din numărul total al pacienților, în proporții similare în cele două loturi de studiu: 22% în lotul BFM'90 și respectiv 18% în lotul LMB'96. **Recăderile locale** au fost consemnate la 24% din totalitatea pacienților, 18% dintre aceștia aparținând lotului BFM'90, iar 6% aparținând lotului LMB'96. **Recăderi la nivelul sistemului nervos central** s-au înregistrat în 16% din numărul total de cazuri, 10% dintre acestea fiind la pacienții lotului BFM'90, iar 6% fiind la pacienții lotului LMB'96. **Recăderile la nivelul măduvei osoase** au fost înregistrate în întregime numai la pacienții lotului BFM'90, în proporție de 14%

7. Complicații

Aplazia post-chimioterapie s-a înregistrat în 80% dintre cazuri, ea fiind la fel de frecventă atât la pacienții lotului BFM'90, la care a apărut în proporție de 85,7%, cât și la pacienții lotului LMB'96, la care a apărut în proporție de 72,7%. În 20% dintre cazuri tratamentul aplicat s-a soldat cu **complicații toxice**, 14% dintre pacienții lotului BFM'90 și respectiv 65% dintre pacienții lotului LMB'96 prezentând astfel de complicații. În 14% dintre cazuri, tratamentul aplicat s-a soldat cu **complicații infecțioase**, 10% dintre pacienții lotului BFM'90 și respectiv 4% dintre pacienții lotului LMB'96 prezentând astfel de complicații. Numai 2% dintre pacienți au dezvoltat **a doua malignitate** postchimioterapie, aceștia aparținând în întregime lotului BFM'90. În ceea ce privește **complicațiile legate de boală**, 20% dintre pacienți au prezentat complicații **neurologice** (14% în lotul BFM'90 și 6% în lotul LMB'96); 8% au prezentat complicații **renale** (4% în fiecare lot), 14% prezentând tulburări de deglutiție, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, casexie sau dureri osoase (8% în lotul BFM'90, iar 6% în lotul LMB'96).

8. Supraviețuirea

La pacienții lotului BFM'90, durata medie de supraviețuire a fost de 45,32 luni, variind între 5 luni (valoarea minimă) și 96 luni (valoarea maximă), cu o deviație standard de 32,25, iar la pacienții lotului LMB'96, durata medie de supraviețuire a

fost de 39,64 luni, cu o variație între 8 luni (valoarea minimă) și 102 luni (valoarea maximă). Supraviețuirea pacienților din studiu a fost de 66%, numărul pacienților decedați fiind de aproximativ două ori mai mic decât al supraviețuitorilor.

În lotul BFM'90, supraviețuirea pacienților a fost de 64,3%, iar în lotul LMB'96, supraviețuirea a fost de 68,2%, numărul pacienților decedați fiind în ambele loturi de aproximativ două ori mai mic decât al supraviețuitorilor. 47% dintre decese au survenit la mai puțin de un an de la diagnosticare, fiind considerate decese precoce; dintre acestea, 29% au fost consemnate la pacienții lotului BFM'90, iar restul de 18% au fost consemnate la pacienții lotului LMB'96. În 24% dintre cazuri decese au fost consecința complicațiilor toxice ale tratamentului, acestea fiind consemnate în proporții asemănătoare la pacienții celor două loturi, respectiv 12%, în timp ce în majoritatea cazurilor (76% din totalul deceselor) acestea s-au datorat progresiunii/recăderii bolii, 47% fiind consemnate la pacienții lotului BFM'90, restul de 29% fiind consemnate la pacienții lotului LMB'96.

Cel mai mare procent de supraviețuitori s-a înregistrat în rândul pacienților cu limfom Burkitt (81,8%), procentul acestora fiind de 65,4% la pacienții cu limfom limfoblastic, de 54,5% la pacienții cu limfom cu celula mare B, și de 50% la cei cu limfom cu celula anaplastică.

ANALIZA PREDICTORILOR SUPRAVIEȚUIRII LA PACIENȚII ÎNROLAȚI ÎN STUDIU

Probabilitatea de deces a pacienților cu **vârste sub 5 ani la stabilirea diagnosticului** este de 2.792 ori mai mare decât cea a celor cu vârste peste 5 ani la diagnosticare [$B = 1,027$, $Wald = 2,818$, $p = 0,093$, $Exp(B) = 2.792$, $95\% \text{ CI} = (0,842, 9,257)$] (Fig. 1)

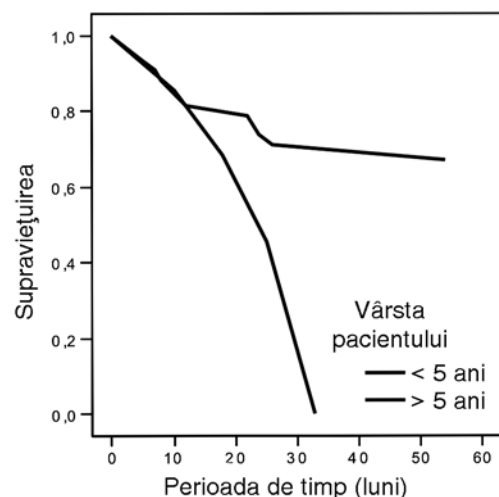


Figura 1

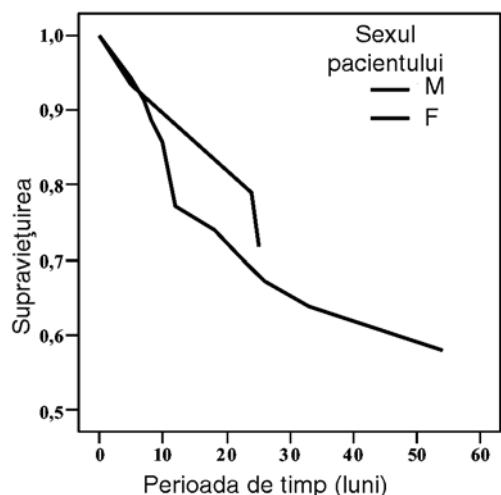


Figura 2

Probabilitatea de deces a **pacienților de sex masculin** este de 1,705 ori mai mare decât cea a pacienților de sex feminin [$B = 0,534$, $Wald = 0,851$, $p = 0,356$, $Exp(B) = 1,705$, $95\% CI = (0,549, 5,301)$] (fig. 2). Probabilitatea de deces a pacienților care prezintă **debut prin adenopatii** este de 6,922 ori mai mare față de a pacienților la care adenopatiile lipsesc la debut [$B = 1,935$, $Wald = 2,052$, $p = 0,152$, $Exp(B) = 6,922$, $95\% CI = (0,490, 97,724)$] (fig. 3)

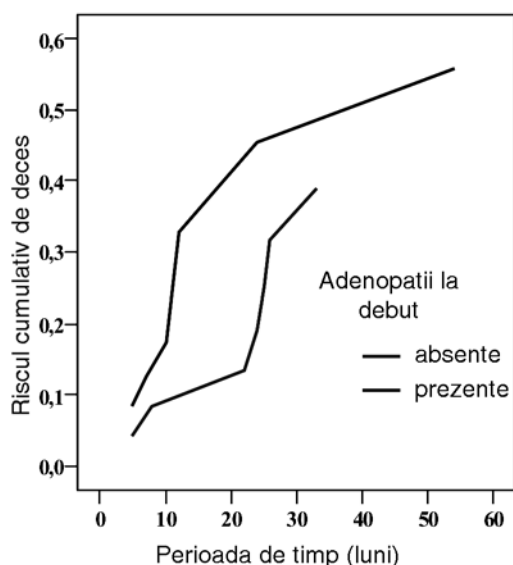


Figura 3

Pacienții cu **manifestări osoase la debut** au o probabilitate de deces de 12,398 ori mai mare decât a celor care nu prezintă astfel de manifestări la debut. [$B = 2,518$, $Wald = 2,630$, $p = 0,105$, $Exp(B) = 12,398$, $95\% CI = (0,591, 259,913)$], în timp ce pacienții cu **manifestări abdominale la debut** au o probabilitate de deces de 9,553 ori mai mare decât a celor fără astfel de manifestări [$B = 2,257$, $Wald = 2,165$, $p = 0,677$, $Exp(B) = 0,141$, $95\% CI = (0,473, 193,131)$]. Pacienții cu **manifestări renale** la debut

au o probabilitate de risc de 8,837 ori mai mare comparativ cu cei la care acestea lipsesc [$B = 2,179$, $Wald = 1,390$, $p = 0,238$, $Exp(B) = 8,837$, $95\% CI = (0,236, 330,57)$]. Pacienții care **prezintă hepatosplenomegalie** la debut au o probabilitate de deces de 2,608 ori mai mare față de cei la care ficatul și splina au dimensiuni normale la debut. [$B = 0,959$, $Wald = 3,046$, $p = 0,081$, $Exp(B) = 2,608$, $95\% CI = (0,889, 7,652)$]. Comparativ cu pacienții cu limfom tip Burkitt, cei cu **limfom cu celula mare B** au o probabilitate de deces de 3,492 ori mai mare [$B = 1,250$, $Wald = 2,155$, $p = 0,142$, $Exp(B) = 3,492$, $95\% CI = (0,658, 18,540)$], cei cu **limfom limfoblastic** au o probabilitate de deces de 3,119 ori mai mare [$B = 1,138$, $Wald = 1,703$, $p = 0,192$, $Exp(B) = 3,119$, $95\% CI = (0,565, 17,222)$], iar cei cu **limfom cu celula anaplazică** au o probabilitate de deces de 9,803 ori mai mare. [$B = 2,283$, $Wald = 2,366$, $p = 0,124$, $Exp(B) = 9,803$, $95\% CI = (0,535, 179,673)$] (fig. 4)

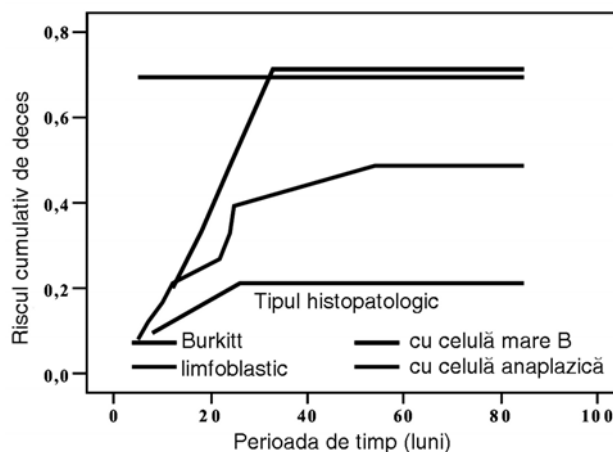


Figura 4

Comparativ cu pacienții aflați în stadiul I de evoluție, pacienții aflați în **stadiul II** au o probabilitate de deces de 1,983 ori mai mare [$B = 0,685$, $Wald = 0,345$, $p = 0,552$, $Exp(B) = 1,983$, $95\% CI = (0,208, 18,895)$], iar cei în **stadiul III** au o probabilitate de deces de 4,458 ori mai mare [$B = 1,495$, $Wald = 1,612$, $p = 0,204$, $Exp(B) = 4,458$, $95\% CI = (0,444, 44,790)$] (fig. 5)

Pacienții cu **peste 25% blaști atipici în măduva osoasă la debut** au o probabilitate de deces de 2,076 ori mai mare decât cei fără blaști atipici decelați la examinarea măduvei osoase [$B = 0,731$, $Wald = 0,431$, $p = 0,511$, $Exp(B) = 2,076$, $95\% CI = (0,235, 18,371)$] (fig. 6)

Probabilitatea de deces a **pacienților la care nu s-a efectuat transplant de celule stem hematopoietice** este de 2,110 ori mai mare decât a pacienților la care acesta s-a efectuat. [$B = 0,747$, $Wald = 0,431$, $p = 0,511$, $Exp(B) = 2,110$, $95\% CI = (0,235, 18,371)$]

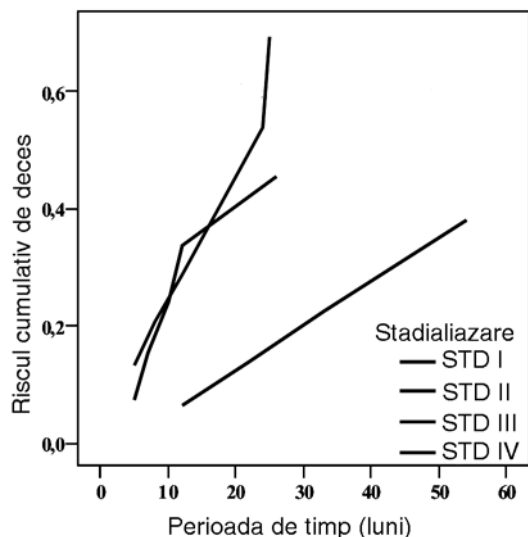


Figura 5

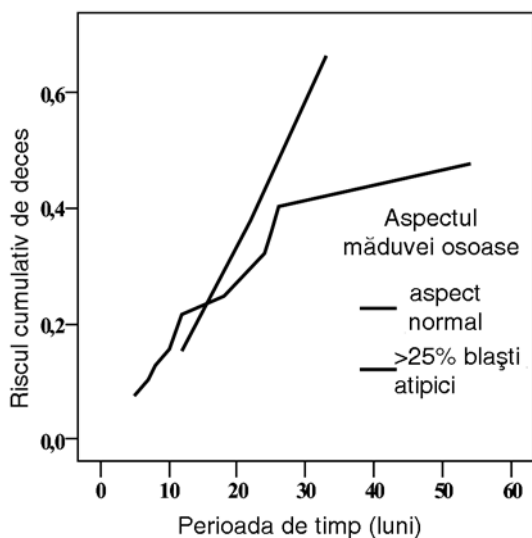


Figura 6

= 0,962, $p = 0,327$, $\text{Exp}(B) = 2,110$, $95\% \text{ CI} = (0,474, 9,381)$

Pacienții care au **recăderi** au o probabilitate de deces de 14,468 ori mai mare decât cea a pacienților fără recăderi. [$B = 2,672$, $\text{Wald} = 11,827$, $p = 0,001$, $\text{Exp}(B) = 14,468$, $95\% \text{ CI} = (3,155; 66,334)$] (fig. 7).

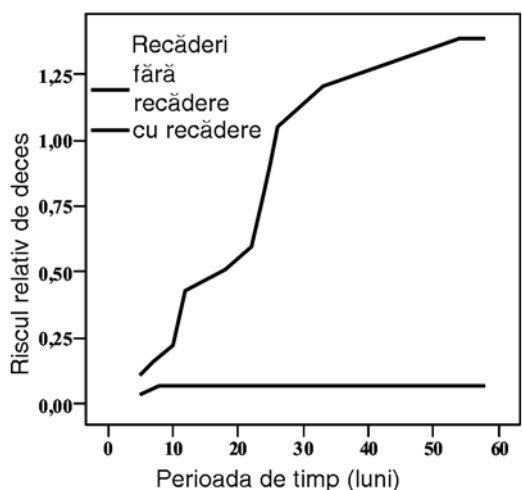


Figura 7

Pacienții cu **recăderi la nivelul măduvei osoase** au o probabilitate de deces de 5,474 ori mai mare decât la pacienții care nu prezintă acest tip de recăderi. [$B = 1,700$, $\text{Wald} = 1,708$, $p = 0,191$, $\text{Exp}(B) = 5,474$, $95\% \text{ CI} = (0,428, 70,053)$] (fig. 8).

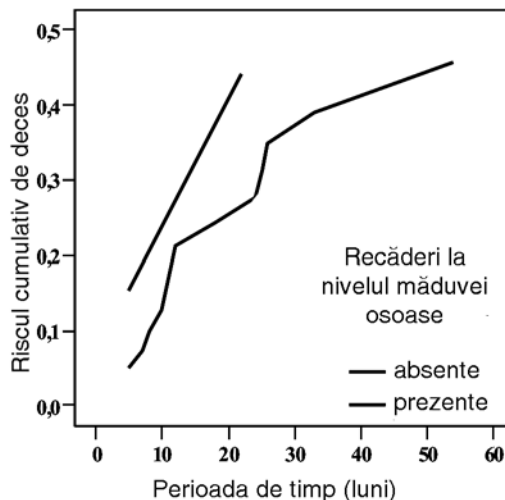


Figura 8

Prezența **complicațiilor toxice ale tratamentului** determină o creștere a probabilității de deces a pacienților de 2,662 ori [$B = 0,979$, $\text{Wald} = 0,402$, $p = 0,526$, $\text{Exp}(B) = 2,662$; $95\% \text{ CI} = (0,129, 54,940)$] (fig. 9), în timp ce prezența **aplaziei postchimioterapie** determină o creștere a probabilității de deces de 2,359 ori [$B = 0,858$, $\text{Wald} = 0,203$, $p = 0,652$, $\text{Exp}(B) = 2,359$; $95\% \text{ CI} = (0,056, 98,748)$] (fig. 10).

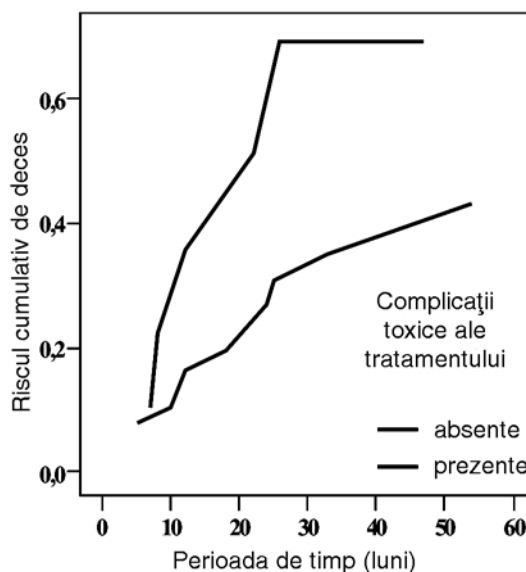


Figura 9

Prezența celei de **a doua malignități postchimioterapie** determină o creștere a probabilității de deces de 64,853 ori [$B = 4,172$, $\text{Wald} = 7,068$,

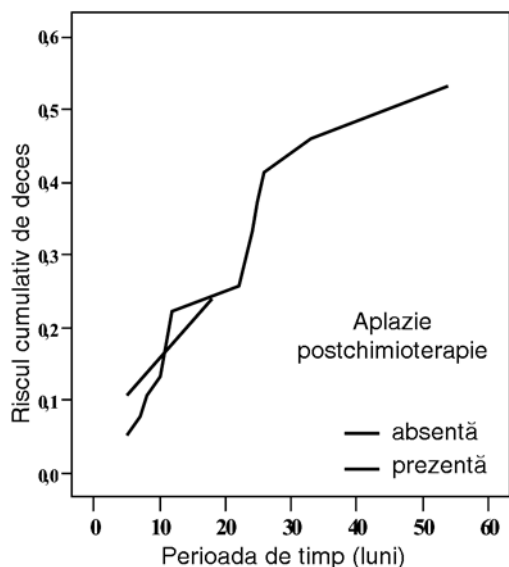


Figura 10

$p = 0.008$, $Exp(B) = 64,853$, $95\% CI = (2,993, 1405,229)$] (fig. 11).

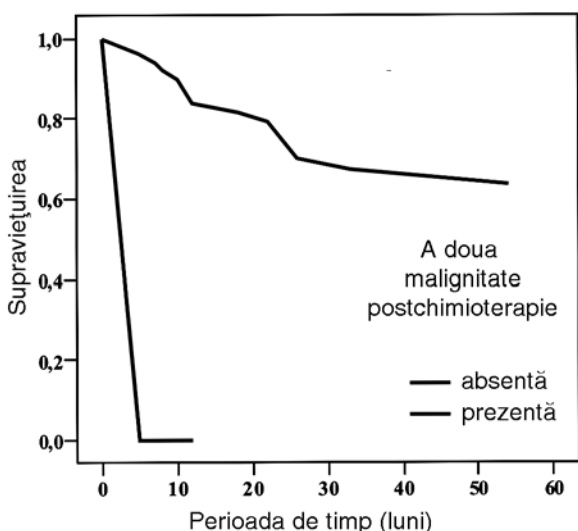


Figura 11

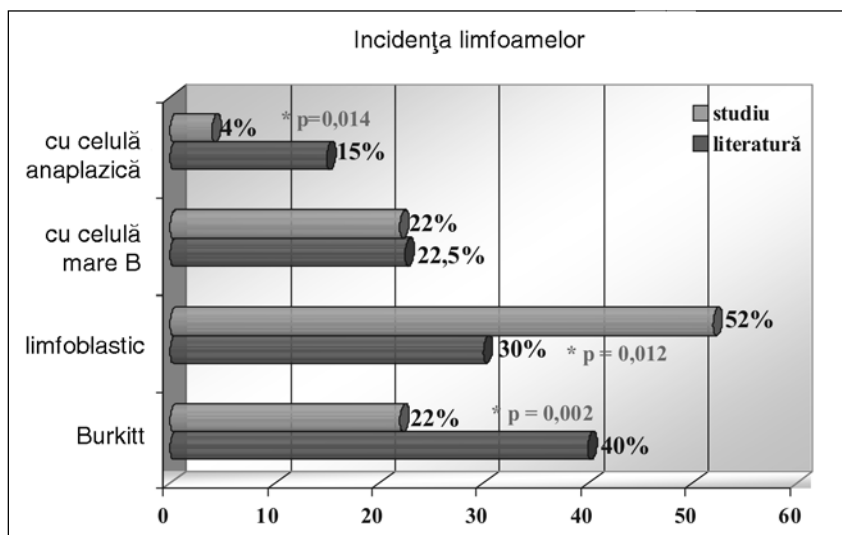


Figura 12

DISCUȚII

Cel mai frecvent tip histopatologic de limfom a fost cel limfoblastic, prezent la 52% dintre pacienți, urmat de limfoamele tip Burkitt și cu celula mare B, ambele prezente în proporție de 22% fiecare, cel mai rar tip de limfom fiind cel cu celula anaplastică, care a fost prezent la numai 4% dintre pacienți. Față de datele citate în literatura de specialitate, proporția limfoamelor limfoblastice a fost statistic semnificativ mai mare la pacienții studiați (52% față de 30%, test binomial: $p = 0,012$), iar proporția limfoamelor Burkitt și a celor cu celulă anaplastică a fost statistic semnificativ mai mică (22% față de 30-50%, test binomial: $p = 0,002$ și respectiv 4% față de 15%, test binomial: $p = 0,014$), în schimb proporția limfoamelor cu celula mare B nu a diferit statistic semnificativ față de cea citată în literatura de specialitate (22% față de 20-25%, test binomial: $p = 0,262$) (fig. 12).

Formele de boală diseminată (stadiile III și IV) au fost predominante, acestea fiind prezente în 64% dintre cazuri, în timp ce formele localizate de boală au fost prezente în 36% dintre cazuri. Proporția formelor de boală întâlnită la pacienții incluși în studiu nu diferă statistic semnificativ de proporția în care acestea sunt citate în literatură (35-40% forme de boală localizată și respectiv 60-65% forme diseminate de boală) – test binomial, $p = 0,336$ (fig. 13).

Stadiul predominant al bolii în rândul pacienților cu limfoame tip Burkitt a fost stadiul II (în proporție de 36,4%), în rândul pacienților cu limfoame limfoablastice a fost stadiul III (în proporție de 42,3%), în rândul pacienților cu limfoame cu celulă mare B a fost stadiul IV (în proporție de 36,4%), iar în rândul pacienților cu limfoame cu celulă anaplastică

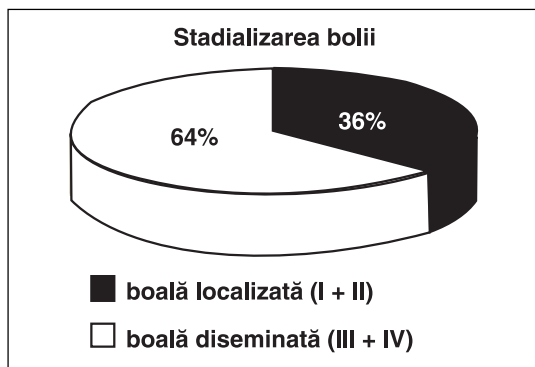


Figura 13

stadiile II și III au fost înregistrate în proporții similare (50%), diferențe care nu sunt statistic semnificative ($\chi^2 = 11,996$, $p = 0,214$) (fig. 14)

În 60% dintre cazuri limfoamele au prezentat fenotipul B, iar în 40% au prezentat fenotipul T, proporții statistic asemănătoare celor citate în literatura de specialitate (test binomial: $p = 0,322$) (fig. 15).

Cele mai frecvente localizări ale limfoamelor au fost cele mediastinale (34%) și ganglionare (32%),

localizarea abdominală fiind prezentă în 16% dintre cazuri, celelalte localizări fiind identificate la un număr mic de cazuri: 8% pentru localizarea cranio-cervicală, 6% pentru cea osoasă și de 4% pentru cea cutanată. Spre deosebire de datele citate în literatura de specialitate, la pacienții din studiu localizările abdominală și respectiv craniocervicală au fost mai puțin frecvente (16% față de 31% și respectiv 8% față de 29% – diferențe statistic semnificative: test binomial $p = 0,013$, $pcc = 0,0001$). Localizarea mediastinală a limfoamelor a fost întâlnită la pacienții din studiu în proporție statistic similară celei citate în literatura de specialitate. (34% față de 26%, test binomial $p = 0,131$) (fig. 16, fig. 17).

Localizarea limfoamelor Burkitt a fost în cele mai multe cazuri mediastinală (36,4%), în timp de localizarea abdominală (citată în literatura de specialitate cu o frecvență de 70%-90%) a fost prezența numai la 18,2% din totalul pacienților cu limfom Burkitt.

În cazul pacienților cu limfoame limfoblastice, cea mai frecventă localizare la debut a fost cea

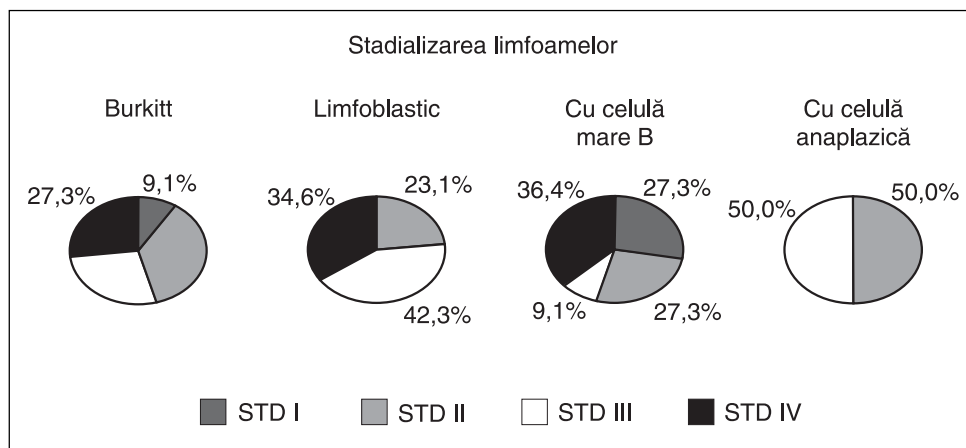


Figura 14

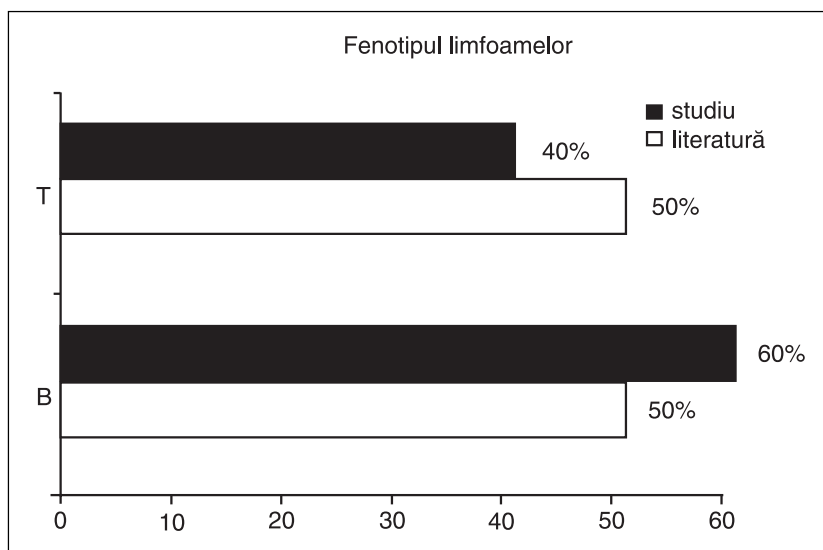


Figura 15

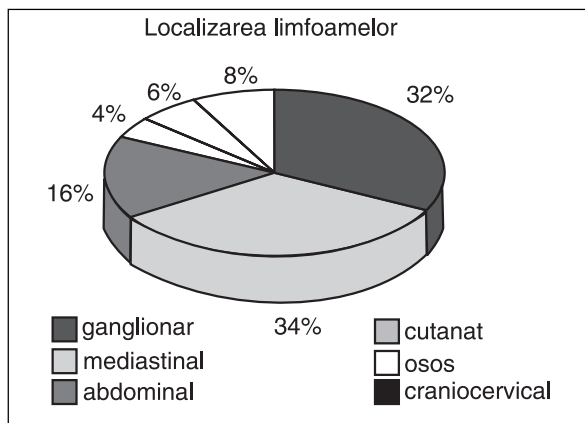


Figura 16

mediastinală, prezentă în 34,6% dintre cazuri, urmată de cea ganglionară, prezentă în 30,8% dintre cazuri și cea abdominală, prezentă în 15,4% dintre cazuri; celelalte localizări au fost prezente în proporții reduse: 7,7% pentru cea osoasă și 3,8% pentru cea cutanată și respectiv craniocervicală.

Comparând proporția diferitelor localizări ale limfoamelor limfoblastice pe fenotipuri s-a remarcat ca în rândul pacienților cu fenotip T s-a înregistrat majoritatea localizărilor mediastinale (23,1%) și ganglionare (26,9%), precum și majoritatea localizărilor abdominale (15,4%), în timp ce în rândul pacienților cu fenotip B s-a înregistrat totalitatea localizărilor osoase (7,7%) și craniocervicale (3,8%), diferențe care sunt semnificative statistic ($\chi^2 = 11,838$, $p = 0,037$).

Limfoamele cu celulă mare B au fost cel mai frecvent localizate la nivel ganglionar (în proporție de 36,3%) și mediastinal (în proporție de 27,3%), localizarea abdominală fiind prezentă în proporție

de 18,2%, iar cea osoasă și respectiv craniocervicală fiind prezente în proporții egale de 9,1%.

Din cele două cazuri de limfom cu celulă anaplastică, unul a avut localizare mediastinală, ganglionară și cutanată, iar celalalt localizare ganglionară.

FACTORII PREDICTORI

Valoarea medie a factorilor de prognostic prezenți la pacienții din studiu a fost de 5,9, valoarea minimă fiind de 1, iar cea maximă fiind de 11, cel mai frecvent pacienții prezentând 7 factori predictori negativi pentru supraviețuire (20% dintre cazuri) (fig. 18).

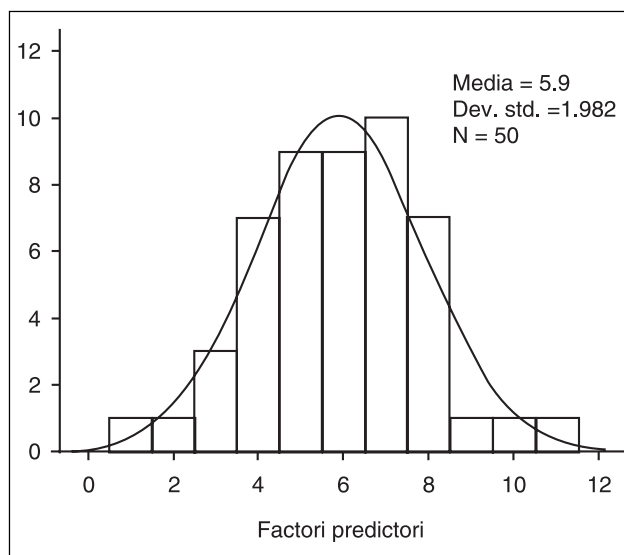


Figura 18

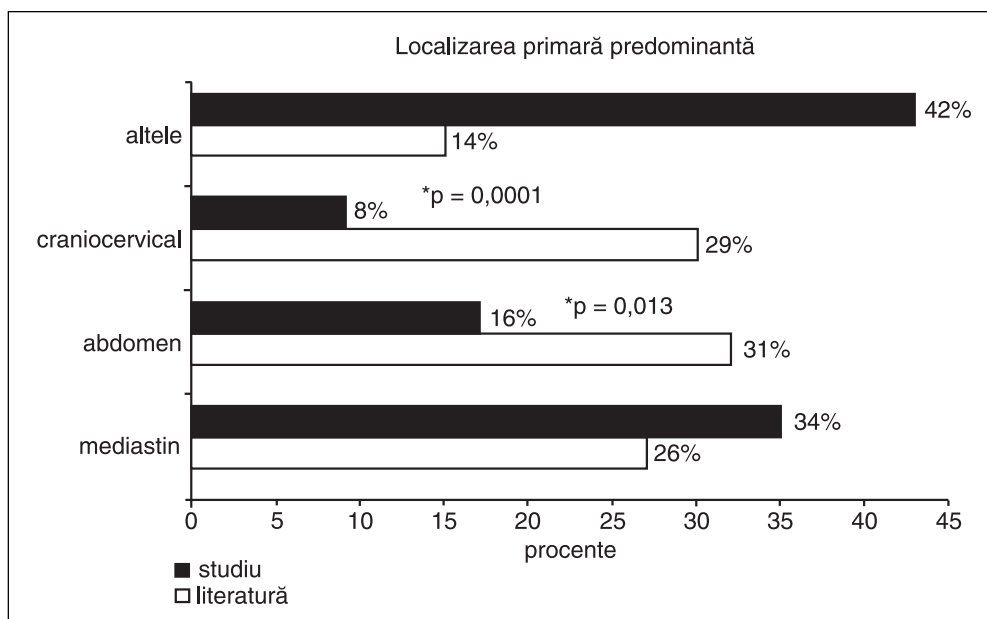


Figura 17

În total, supraviețuirea pacienților incluși în studiu a fost de 66%.

Analizând **supraviețuirea** pacienților în **funcție de numărul de factori predictor** pe care l-au prezentat, s-a remarcat că, în rândul pacienților care au prezentat un singur factor predictor supraviețuirea a fost de 100% (toți acești pacienți erau în viață la finalul studiului), în rândul pacienților care au prezentat între 2 și 4 factori predictor, supraviețuirea a scăzut la 78,9%, în timp ce în rândul pacienților care au prezentat 5 și mai mulți factori predictor, aceasta a scăzut la 55,2%, **diferențe statistice semnificative** ($\chi^2 = 3,881$, $p = 0.049$).

Față de supraviețuirea pacienților la care s-a consemnat prezența unui singur factor predictor negativ, și care a fost de 100%, supraviețuirea pacienților la care s-a consemnat prezența a 5 sau mai mulți factori predictor negativi, a scăzut cu 44,8%, fiind de 55,2%, scădere similară celei citate în literatura de specialitate (de 47%), care consemnează că supraviețuirea pacienților cu un singur factor predictor negativ este de 73%, în timp ce supraviețuirea pacienților cu 5 factori predictor negativi este de 26% (test binomial $p = 0,533$) (fig. 19).

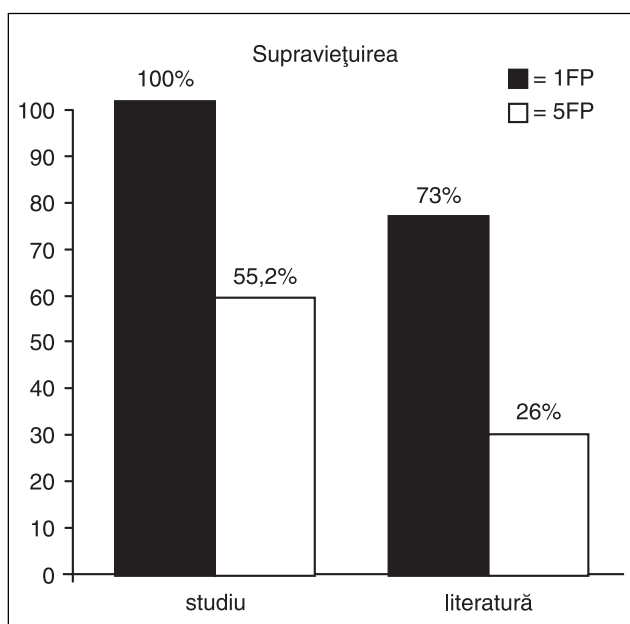


Figura 19

Cea mai mare rată a supraviețuirii s-a înregistrat în rândul pacienților aflați în stadiul I de evoluție, 75% dintre aceștia fiind supraviețuitori la finalul studiului, iar cea mai scăzută rată a supraviețuirii s-a înregistrat la pacienții aflați în stadiul III de evoluție. Pacienții aflați în stadiul IV de evoluție au prezentat

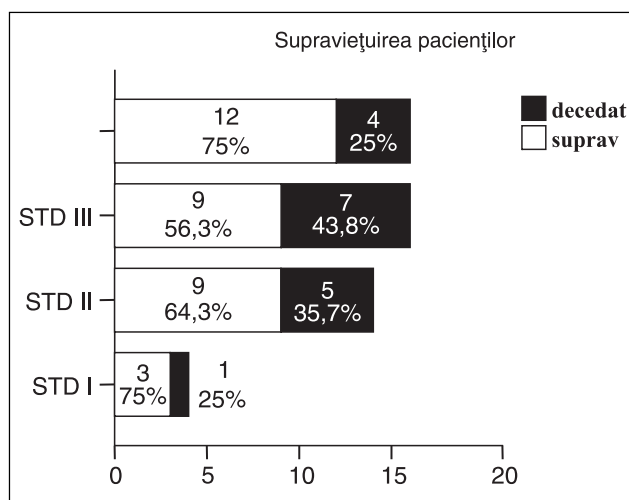


Figura 20

o rată de supraviețuire similară celor din stadiul I, acest paradox datorându-se faptului că în studiul nostru numărul pacienților aflați în stadiul I a fost mult mai mic decât cel al pacienților aflați în stadiul IV (fig. 20).

Cea mai mare rată a supraviețuirii s-a înregistrat în rândul pacienților cu limfoame Burkitt și cu celula mare B, 68,2% din totalul acestor pacienți fiind supraviețuitori la finalul acestui studiu (pentru tipul Burkitt supraviețuirea a fost de 81,8%, iar pentru cel difuz cu celula mare B, de 54,5%).

În rândul pacienților cu limfoame limfoblastice rata de supraviețuire a fost de 65,4%, iar în rândul pacienților cu limfoame cu celula anaplastică aceasta a fost de 50%. Ratele de supraviețuire ale pacienților cu diferite tipuri de limfoame au fost similare cu cele citate în literatura de specialitate. (test binomial: $p_{bl} = 0.373$, $p_{apl} = 0.640$, $p_{Burkitt + B} = 0.701$) (fig. 21)

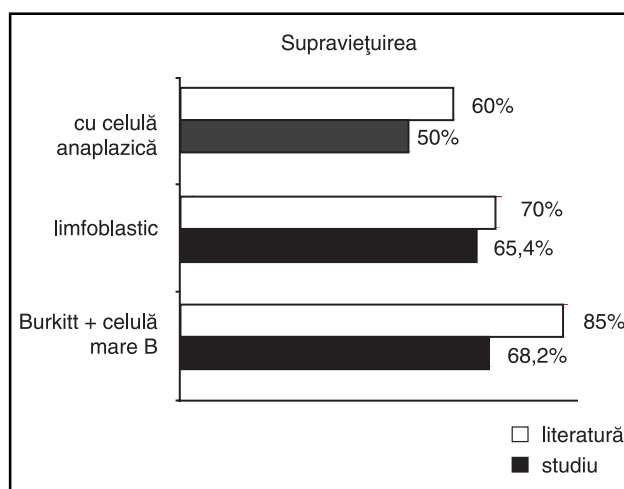


Figura 21

BIBLIOGRAFIE

1. **Sandlund JT** – Should Adolescents with NHL Be Treated as Old Children or Young Adults? În: American Society of Hematology, *Education Program Book*, Atlanta, Georgia, dec.8-11, 2007, p 297-303
2. **Reiter A** – Diagnosis and Treatment of Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. în American Society of Hematology, *Education Program Book*, Atlanta, Georgia, dec.8-11, 2007, p 285-296.
3. **Kelly GL, Rickinson A** – Burkitt Lymphoma: Revisiting the Pathogenesis of a Virus-Associated Malignancy. În: American Society of Hematology, *Education Program Book*, Atlanta, Georgia, dec.8-11, 2007, p 277-284
4. **Chan KW, Petropoulos D, Chang EL, Rytting ME** – Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. În *Pediatric Oncology*, KW Chan and RB Raney, Jr. Eds, 2005. p18-29
5. **Link MP, Donaldson SS** – The Lymphomas And Lymphadenopathy. în Nathan D.G., Orkin S.H. (eds). *Nathan and Oskey's Hematology of Infancy and Childhood*, Vol. II. Cap.XXXV ed a 6-a, *W.B.Saunders Co.*, Philadelphia 2003, p.1333-1374
6. **Martha S Linet, MD, Sholom Wacholder, Ph D, Shelia Zahn, ScD** – Interpreting Epidemiologic Research: Lessons From Studies of Childhood Cancer – *Pediatrics* vol 112, No 1 July 2003, pp 218-232.
7. **Sandlund JT, Downing JR, Crist WM** – Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 334 (19): 1238-48, 1996
8. **Magrath IT** – Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2nd ed. Philadelphia: *J.B. Lippincott*, 1993: 537-75.
9. **Patte C, Leverger G, Michon J et al** – High survival rate of childhood B-cell lymphoma and leukemia (ALL) as result of the LMB89 protocol of the SFOP. In: Proceedings of the Fifth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 9–12, 1993:52. abstract.
10. **Sandlund JT, Pui CH, Santana VM et al** – Clinical features and treatment outcome for children with CD30+ large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12:895-898.
11. **Sandlund JT, Pui CH, Roberts WM et al** – Clinicopathologic features and treatment outcome of children with large-cell lymphoma and the t(2;5) (p23;q35). *Blood* 1994;84:2467-2471.
12. **Arion C, Dinu B** – Limfoame maligne. În *Tratat de Pediatrie*, ediția I, Ed. Medicală, București 2001, sub red. Prof. Dr. E.P. Ciofu, Dr. C. Ciofu, Cap. 14, p. 904-922
13. **Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al** – Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294-3306.
14. **Patte C, Philip T, Rodary C et al** – Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* 1986;4:1219-1226.
15. **Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R et al** – Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescents: Results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 359-372.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Constantin Arion, Institutul Clinic Fundeni, Șoseaua Fundeni, Nr. 258, Sector 2, București