

LIMFOAMELE MALIGNNE

Limfoamele maligne (LM) sunt un grup foarte heterogen de afecțiuni maligne ale sistemului imunitar.

În clasificarea OMS, WHO 2008 limfoproliferările cuprind entitățile considerate în mod clasic ca limfoame maligne, *limfomul Hodgkin (LH) și limfoamele non-Hodgkin (LNH)*, cât și alte malignități ale sistemului limfatic cum sunt *leucemiile acute limfoblastice (LA), leucemiile limfoide cronice (LLC) și gamapatiile monoclonale (GM)*.

Clasificarea OMS 2008 a limfoproliferarilor maligne (dupa Swerdlow et al, 2008) :

Entitatile mai frecvent intalnite sunt marcate cu “**bold**”.

Limfoproliferarile de linie B	Limfoproliferari de linie T/NK	Limfomul Hodgkin (LH)
<ul style="list-style-type: none"> -<i>Neoplasme cu celule B precursorae</i> •Limfomul limfoblastic/LA limfoblastica B -<i>Neoplasme cu celule B mature (periferice)</i> •LLC B/limfomul limfocitic B •Leucemia prolimfocitara B •MW/Limfomul limfoplasmocitic •Limfomul splenic de zona marginala (±limfocite viloase) •Leucemia cu celule paroase •MM/plasmocitomul solitar •Limfoamele extranodale de zona marginala de tip MALT •Limfomul zonei de manta •Limfomul folicular •Limfomul difuz cu celule mari B (DLBCL) •Limfomul Burkitt/leukemia acuta limfoblastica tip Burkitt (LAL3) 	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Neoplasme cu celule T precursorae</i> •Limfomul limfoblastic T/LA limfoblastica T -<i>Neoplasme cu celule T mature (post-timice, periferice)</i> •Leucemia prolimfocitara T •Leucemia cu celule mari granulare T •Limfomul/leucemia cu celule T adulte (ATLL)-HTVL1-related •Limfomul cu celule NK/T de tip nasal •Limfomul cu celule T de tip enteropatie •Limfomul hepatosplenic cu celule T •Limfomul subcutan panniculitis-like •<i>Mycosis fungoides/sindromul Sezary</i> •Limfomul anaplazic T de tip cutanata •Limfomul T periferic, non other-wise specified (NOS) •Limfomul angioimunoblastic T •Limfomul anaplazic T sistemic 	<ul style="list-style-type: none"> -<i>LH nodular cu predominenta limfocitara</i> -<i>LH clasic</i> •LH tip scleroza nodulara -LH clasic bogat in limfocite •LH tip celularitate mixta -LH tip depletie limfocitara

1.Limfomul Hodgkin (LH):

Definitie :

LH este o neoplazie a tesutului limfoid caracterizata prin prezenta celulelor maligne (CM) Reed-Sternberg si Hodgkin, inconjurate de o populatie reactiva, de Lf. B si T, neutrofile, eozinofile, histiocyte, plasmocite.

CM provin probabil din transformarea unui Lf. B din centrul germinativ folicular.

Epidemiologie :

LH este o boala rara, incidenta fiind de 2-5 cazuri/100.000 locuitori/an, apare la orice varsta.

Varsta mediana de incidenta este de 38 de ani.

Etiopatogeneza :

Etiologia LH este necunoscuta.

Factori de risc pentru aparitia bolii :

a.Infectia cu v. Epstein-Bar (EBV) este una din etapele probabile in aparitia fenotipului malign in LH.

Prevalenta infectiei cu EBV in populatia generala este mare, majoritatea indivizilor avand infectia primara (mononucleoza infectioasa) in copilarie sau adolescenta, este evident ca EBV nu este capabil sa induca fenotipul LH, sunt necesare alte evenimente celulare pentru transformarea maligna (patogeneza “multi-step”).

b.Factorul ereditar :

S-a descris o agregare familiala a cazurilor de LH, exista familii cu mai multe cazuri de LH in aceeasi generatie sau in generatii diferite.

c.Unii autori au propus existenta unui defect imun intrinsec care precede aparitia bolii, s-a observat susceptibilitate crescuta la infectii la unii pacienti vindecati de LH.

Manifestari clinice :

Debutul clinic este insidios, pe parcursul a luni, sau ani de zile, prin aparitia unor adenopatii, in special supradiafragmatice, frecvent in reg. laterocervicale sau supraclaviculare.

Ganglionii din LH sunt de dimensiuni de peste 2 cm diametru, consistenta ferma, nedurerosi, mobili pe planurile subiacente.

In cazurile avansate, ganglionii au dimensiuni mari, de peste 10 cm (adenopatii “bulky”) se pot fixa pe planurile subiacente.

Jumatate din pacientii cu LH prezinta adenopatii mediastinale, traduse clinic prin tuse seaca, disfonie, edem compresiv (edem “in pelerina”).

Mai rar, adenopatiile apar subdiafragmatic (inghinal, abdominal), in cazurile avansate apare splenomegalie, hepatomegalie, infiltrate extraganglionare (perete toracic, glande mamare, leziuni osoase, pleurezie).

Pe langa adenopatii apar semne generale: scaderea in greutate, febra si transpiratiile profuze.

Scaderea in greutate este semnificativa daca pacientul a pierdut mai mult de 10% din greutatea initiala in ultimele 3 luni.

Febra specifica LH apare in lipsa altor cauze, are caracter ondulator (febra tip Pel Epstein) pe parcursul a saptamani sau luni de zile.

Transpiratiile profuze, in special cele nocturne sunt frecvente.

Triada simptomatica slabire-febra-transpiratii este cunoscuta sub numele de *simptome B*, tipica pentru LH si pentru alte limfoproliferari maligne.

Prezenta unuia sau mai multor simptome B se asociaza cu un prognostic negativ.

Alte semne sunt pruritul, durerea la ingestia de alcool si tuburari neurologice.

Explorari paraclinice :

Cea mai importanta analiza pentru stabilirea dg de LH este *biopsia ganglionara (ggl)* chirurgicala.

Punctia-biopsie cu ac fin poate orienta dg, dar nu are o sensibilitate si specificitate suficiente pentru un dg de certitudine.

Aspectul histopatologic tipic al biopsiei ggl din LH este acela de “granulom Hodgkin”, evidentiindu-se prezenta CM Reed-Sternberg si Hodgkin-inconjurate de o populatie reactiva benigna formata din Lf. T si B, granulocite neutrofile si eozinofile, monocite.

Celula Reed-Sternberg (CRS) este celula maligna tipica din LH.

Este o celula giganta, cu diametrul de 20-50 um, binucleata, cu nucleoli proeminenti, intens bazofili.

Acest aspect a fost asemanat cu un “cap de bufnita”.

Celula Hodgkin (CH) este varianta uninucleata a CRS.

CRS si CH sunt Lf. B transformate, provenind probabil din centrul germinativ al foliculului limfatic.

In **LH *clasic***, CRS si CH au o expresie slaba sau absenta a Atg B tipici (CD19, CD20, CD79a) si o expresie puternica a Atg de activare CD30, CD15 si uneori a CD25.

In subtipul de LH ***nodular cu predominanta limfocitara***, CRS au un aspect atipic cu nucleu unic lobulat (celule “popcorn”), cu o expresie puternica a CD20 negative pentru CD15 si CD30.

Populatia reactiva consta din Lf. B, T, granulocite neutrofile, eozinofile, macrophage dispuse in jurul CRS si CH, aspectul de “granulom:”.

Aceste celule reactive sunt celule normale, mobilizate in ggl interesati de catre citokinele secretate de CRS si CH.

Paradoxal, in structura ggl patologici din LH, CM sunt in minoritate, principal component a celularitatii fiind reprezentata de populatia reactiva.

OMS 2008, se descriu doua categorii principale si anume ***LH nodular, cu predominenta limfocitara***, forma atipica, rara de LH si ***LH clasic***, forma tipica, frecventa, de LH.

Principalele caracteristici clinice, histopatologice si imunohistochimice ale acestor subentitati sunt:

1.LH nodular, cu predominenta limfocitara:

- Celule maligne rare, cu nucleu unic lobulat (celule popcorn)
- CD20 pozitiv, CD15, CD30 negative
- Adenopatii localizate, deseori unice
- Evolutie lenta, indolenta, prognostic favorabil

2.LH clasic este compus din patru subtipuri, cu urmatoarele caracteristici:

a.LH clasic, bogat in limfocite (BL):

- Putine CRS si CH
- Populatie reactiva abundenta formata din Lf. T
- Prognostic favorabil.

b.Scleroza nodulara (SN).

LH SN este cel mai frecvent subtip de LH, cuprinzand 60-70% din toate cazurile:

- Noduli limfoizi continand CRS si CH in cantitati variabile inconjurati de benzi de fibroza
- Asociat frecvent de prezenta de mase ggl mediastinale
- Prognostic relativ favorabil.

c. Celularitate mixta (CM):

- Nr crescut de CRS si CH
- Stadii avansate la dg. (std. III,IV)
- Prognostic nefavorabil

d.Depletie limfocitara (DL):

- Nr crescut de CRS si CH
- Putine celule reactive
- In stadii avansate la dg
- Prognostic nefavorabil.

Alte modificari de laborator intalnite in LH si care ajuta la conturarea dg si stabilirii prognosticului sunt:

- cresterea VSH cu prognostic nefavorabil
- leucocitoza cu neutrofilie
- eozinofilie
- limfopenie
- rar anemie moderata
- rar trombocitopenie

Alterarea testelor functionale hepatice, in special cele de colestaza (FAS, GGT, Bi. d), ridica suspiciunea infiltrarii hepatice.

Cresterea LDH are o semnificatie prognostica defavorabila, asemanatoare cresterii VSH.

Alte modificari: Fe seric scazut cu feritina normala sau crescuta (aspect de “anemie cronica simpla”).

BOM este necesara pentru stadializare, infiltrarea medulara cu CRS si CH semnifica un std. avansat (std. IV).

In caz de suspiciune de afectare hepatica sau a altui organ este utila biopsierea acestora (std. IV).

Explorari imagistice:

Rgr. poate evidentia largirea mediastinului, in special a mediastinului anterior, cu contur policiclic.

O largire a mediastinului la mai mult de 1/3 din diametrul toracic are semnificatie de boala “**bulky**”, F. de prognostic nefavorabil.

Ecografia poate evidentia mase ggl. abdominale si infiltrate circumscrise hepatice, splenice.

Explorarea de elective pentru stabilirea gr.de extindere al bolii este ex. CT.

Se efectueaza CT cervico-toraco-abdomino-pelvin.

In cazurile rare in care se suspecteaza determinari cerebrale se cuprinde se efectueaza CT craniu.

Ex. CT se repeta dupa 3-4 cure de chimioterapie pentru aprecierea raspunsului, la finalul tratamentului si oricand exista suspiciunea unui raspuns nesatisfacator sau a unei recidive.

Metoda de electie pentru aprecierea raspunsului la tratament este ex. PET - CT (*positron emission tomography*) care apreciaza si gradul de activitate metabolica a leziunilor descrise la CT.

Examenul PET - CT este important la acei pacienti la care dupa tratament raman mase ggl. vizibile la CT.

Daca aceste mase evidentiaza activitate metabolica la ex. PET, semnificatia este de raspuns incomplet sau recidiva; daca masele respective nu prezinta activitate metabolica, semnificatia lor este aceea de tesut fibros, “cicatriceal” restant.

Ex. RMN nu este indicat de rutina in LH, fiind util la pacientii cu tulburari neurologice.

Diagnostic, stadializare :

Biopsia ggl. chirurgicala sau biopsia de organ in cazuri in care nu exista ggl. biopsiabili, este investigatia dg. de electie.

Ex histopatologic releva aspectul de “granulom Hodgkin” cu variante descrise mai sus.

Ex imunohistochimic este esential a confirma imunofenotipul CM (pozitivarea CD30 si CD15 pe CRS si CH in LH clasic).

LH trebuie diferentiat de orice alta afectiune care prezinta adenopatii (infectii, LNH, leucemiile limfoide, metastazele ggl. ale tumorilor solide, sarcoidoza).

O problema dificila este dg dif. dintre LH cu prezentare mediastinala si LNH cu celule B mari de tip primar mediastinal; desi aspectele clinice si morfologice pot fi similare, dg este transat de imunohistochimie, celulele maligne din LNH B mediastinal fiind CD20 - positive, CD15 - negative, CD30 - negative sau slab pozitive.

Stadializare :

Stadializarea este foarte importanta pentru alegerea unei strategii terapeutice optime, fiind un important F. de prognostic.

Sistemul de stadializare folosit in mod curent in LH este stadializarea *Ann Arbor*, care ia in considerare nr. de arii limfatice implicate, topografia acestor arii limfatice in relatie cu diafragma (supradiafragmatic, subdiafragmatic), interesarea unor organe non-limfatice (determinari extra-limfatice) si prezenta semnelor generale B (febra, slabire in greutate, transpiratii nocturne).

Sistemul de stadializare Ann-Arbor, definește 4 stadii:

Stadiul I: Doar o singură arie limfatică este interesată

Stadiul II: Sunt interesate două sau mai multe arii limfatice, de aceeași parte a diafragmului (de obicei supradiafragmatic)

Stadiul III: Sunt interesate două sau mai multe arii limfatice, de ambele părți ale diafragmului

Stadiul IV: Afectare difuză a unui organ extra limfatic cum ar fi ficatul, MO, plămânul, altele.

La datele oferite de cele 4 stadii se mai iau în considerare:

1. Prezența sau absența unuia sau mai multor semne generale B – (absența semnelor generale se notează cu “**A**”, iar prezența acestora cu “**B**”).

2. Afectarea parțial a unui organ extra-linfatic, apărută prin diseminare localizată, prin contiguitate de la o regiune ganglionară adiacentă (notate cu “**E**”).

Afectarea extra-ganglionară localizată trebuie diferentiată de afectarea difuză de organ, caracteristică stadiului IV.

3. Prezența masei tumorale mari (“bulky”), mase ganglionare >10 cm în diametru sau un raport mediastin/torace > 0,33 (măsurătorile mediastinului și toracelui fiind făcute la nivelul vertebrelor D6 - D7).

Prezența masei “**bulky**” se notează cu litera “**X**”.

Evolutie, factori de prognostic, complicatii :

Cu tratament adecvat, majoritatea pacientilor cu LH se vindeca.

Sansa de vindecare depinde de o serie de F. de prognostic.

Urmatorii parametrii sunt considerati F. de prognostic negativ:

1. Stadiile Ann-Arbor III si IV
2. Varsta ≥ 40 de ani
3. Afectare extralimfatica prin contiguitate
4. VSH > 50 mm/ora
5. Prezenta semnelor generale B (cu exceptia stadiului I)
6. > 3 arii ganglionare afectate
7. Masa tumorală “bulky”.

Se identifica 3 grupe prognostice :

1.LH precoce favorabil: stadiu Ann-Arbor I-II, fara alti F. de prognostic negativ

2.LH precoce nefavorabil: stadiu Ann-Arbor I-II cu cel putin un F. de prognostic negativ (exceptie stadiul I B fara alti F. de prognostic defavorabili, care este incadrat in grupul precedent)

3. LH avansat: stadiile III si IV cu sau fara alti F. de prognostic defavorabil.

Complicatiile bolii : tin de afectarea mecanica, prin compresiune, exercitata de mase ggl. pe structuri adiacente si de infiltrarea neoplazica a unor organe non-limfatice.

Masele ggl. voluminoase pot produce staza venoasa si limfatica, cu aparitia edemului regional (edem “**in pelerina**” in cazul unor adenopatii mediastinale compresive sau edeme de membru in cazul unor adenopatii axilare, abdominale, inghinale voluminoase); adenopatiile compresive abdominale cu tulburari de tranzit, icter mecanic. Compresiunea pe structuri nervoase este rar intalnita.

Infiltratia neoplazica prin contiguitate, in special pulmonara, poate duce la afectare respiratorie (dispnee cu tuse iritativa pana la insuficienta respiratorie).

Infiltrarea difuza a unor organe extra-limfatice (std. IV de boala) duce la insuficienta de organ: insuficienta hepatica: icter, hipoalbuminemie, tulburari de coagulare) sau insuficienta medulara (anemie, hemoragii, infectii).

Tratamentul LH :

LH poate fi vindecat prin radioterapie, chimioterapie sau combinatia acestora.

Deosebim tratamentul **de linia intai**, efectuat imediat dupa dg. si stadializare si tratamentul **de liniile a doua /a treia** in cazurile refractare sau dupa recidive.

1.Tratamentul de linia I : (schemele de chimioterapie sunt prezentate la sfarsitul capitolului).

a. LH clasic stadiile I-II favorabil :

- Chimioterapie, schema ABVD, 4 cicluri + radioterapie (RT) in doza de 30 Gy pe masele initiale.

b. LH clasic stadiile I-II nefavorabil :

- Chimioterapie, schema ABVD, 6 cicluri + RT 30-36 Gy

c. LH clasic stadiile III-IV :

- Chimioterapie cu schema ABVD, 8 cicluri, sau cu schema BEACOPP, 8 cicluri
- Radioterapie 30-36 Gy daca au existat mase bulky initiale,sau daca dupa cele 8 cure persista mase reziduale >1,5 cm

Alegerea intre curele ABVD si BEACOPP este un subiect de controversa, schema BEACOPP fiind probabil mai eficienta in std. avansate, dar si grevata de complicatii frecvente

- La pacientii > 60 de ani se opteaza preferential pentru cure ABVD, datorita toxicitatii mai mare a curelor BEACOPP.

- La pacientii < 60 de ani, urmatoarele trasaturi (F. aditionali de gravitate) ar orienta tratamentul mai degraba spre BEACOPP decat spre ABVD :

- Stadiul IV*
- Albumina < 4 g/dl*
- Leucocite >15.000/mmc*
- Limfocite < 6%*
- Hemoglobina < 10g/dl*
- Sexul masculin*
- Varsta >50 de ani.*

d.LH nodular cu predominenta limfocitara:

- Stadiul I A – se poate opta pentru expectativa, dupa extirparea chirurgicala a ggl. implicat
- Celelalte stadii:
 - Atitudine identica cu LH clasic
 - Avand in vedere pozitivitatea pentru CD20, se poate adauga Atc monoclonal anti - CD20, Rituximab 375 mg/m² in ziua 1 a fiecarui ciclu de chimioterapie.

2.Tratamente de linia 2 / 3 :

a. Indicatii de tratament de linia 2 :

- Lipsa raspunsului clinic dupa 2-3 cure de chimioterapie
- Lipsa RC (clinic si imagistic) la bilantul intermediar (dupa 4 cure)
- Recidiva < 12 luni de la obtinerea RC
- Recidiva >12 l, cu stadiu III - IV, sau masa bulky si/sau semne generale
- In caz de recidiva la >12 luni , dar cu std. recidivei I - II, fara masa bulky, fara semne generale, se poate folosi schema de chimioterapie initiala (folosita ca tratament de linia I).

b. Scheme de chimioterapie linia II :

- DHAP sau IGEV, 4 cicluri, urmate in mod ideal, de chimioterapie high-dose + autotransplant de CSH

c. Tratament de linia 3 : a doua recidiva sau boala refractara la 2 linii de tratament:

- Se foloseste o schema de linia a doua care nu a fost folosita in prealabil
- Chimioterapie high-dose + autotransplant (daca nu s-a facut in prealabil)
- In rare cazuri se indica transplantul allogenetic de CSH.

3. Scheme de polichimioterapie folosite mai frecvent in LH :

• ABVD

- Doxorubicin 25 mg/m², zilele 1,15
- Bleomycin 10 mg/m², zilele 1,15
- Dacarbazin 375 mg/m², zilele 1,15
- Vinblastin 6 mg/m², zilele 1,15

Repetat la 28 zile, 4 - 8 cicluri.

• BEACOPP

- Doxorubicin 25 mg/m², ziua 1
- Ciclofosfamida 650 mg/m², ziua 1
- Etopozid 100 mg/m², zilele 1-3
- Vincristin 1,4 mg/m² (max. 2 mg), ziua 8
- Bleomicin 10 mg/m², ziua 8
- Procarbazina 100 mg/m², zilele 1-7
- Prednison 40 mg/m², zilele 1-14

Repetat la 21 zile, 6 - 8 cicluri.

• IGEV

- Ifosfamida 2000 mg/m², zilele 1-4
- Mesna 900 mg/m², dupa Ifosfamida, la orele 0, 2, 4, zilele 1-4
- Gemcitabina 800 mg/m², zilele 1 si 4
- Vinorelbina 20 mg/m², ziua 1.
- Prednisolon 100 mg, sau Dexametazona 16 mg, zilele 1-4
- G-CSF, 5u/kg, zilele 7-12

Repetat la 21 zile, 4 cicluri.

• DHAP

- Cisplatin 100 mg/m², ziua 1
- Citozinarabinozida 200 mg/m², la 12 ore, ziua 2
- Dexametazona 40 mg, zilele 1-4

Repetat la 21 zile, 4 cicluri.

4.Efectele secundare ale tratamentului LH :

Chimioterapia si radioterapia antineoplazica au efecte adverse, care pot sa apara pe termen scurt sau la distanta de tratament.

Aceste efecte secundare nu sunt specific tratamentului LH, sunt in majoritatea neoplaziilor care beneficiaza de chimioterapie si/sau radioterapie.

a. Efectele secundare pe termen al chimioterapiei LH constau in greturi, varsaturi, alopecie, neuropatie (alcaloizilor de vinca – vincristin, vinblastin), efectele corticoterapiei prelungite (schema BEACOPP), toxicitate hematologica (leucopenie, trombocitopenie, anemie).

Radioterapia poate de asemenea sa provoace greturi, varsaturi, esofagita, traheita, eritem local, pneumonie, toxicitate hematologica.

b.Printre efectele secundare pe termen lung ale chimioterapiei LH se numara fibroza pulmonara (bleomicina), cardiomiopatie (antraciclina-doxorubicina), depresie imuna prelungita, complicatii osoase (osteoporoza, necroza aseptica de cap femural).

Radioterapia poate sa produca de asemenea fibroza pulmonara, cardiomiopatie, valvulopatii, hipotiroidism, hipogonadism, mielita.

Malignitatile secundare : complicatiile cele mai temute pe termen lung, putand fi atribuite atat chimioterapiei (agenti alkilanti), cat si radioterapiei folosite.

Incidenta unui al doilea cancer dupa un tratament initial pentru LH este de aproximativ 3-10%, variind in functie de schemele de chimio-radioterapie folosite.

Printre malignitatile aparute dupa tratamentul LH, cele mai frecvente sunt LAM si LNH (la **5-15 ani** de la tratament).

Mai rar, apar tumori solide, cum sunt carcinoamele pulmonare, digestive, tiroidiene, genito-urinare, cutanate, sarcoamele, chiar la zeci de ani de la tratamentul initial pentru LH, relatia lor cauzala cu acest tratament fiind neclara.