

Particularități ale limfomului non-Hodgkin în sfera ORL

Particularities of Non-Hodgkin Lymphoma in ORL region

Conf. Dr. ION ANGHEL, Dr. ALINA ANGHEL, Dr. ANA-MARIA CHIRTESIU, Dr. ROXANA MATEI, Dr. CĂTĂLIN ȘTEFAN, Stud. ADRIANA ANGHEL

Clinica O.R.L., Spital Clinic „Colțea”, UMF „Carol Davila”, București

REZUMAT

Tractul gastrointestinal, urmat de sfera O.R.L. este cea mai frecventă localizare a limfomului non-Hodgkin, cu o frecvență de 11%-33% din totalitatea cazurilor înregistrate. Localizarea cea mai frecventă la acest nivel este inelul lui Waldayer, urmat de cavitatea orală, glandele salivare, glanda tiroidă, sinusurile paranazale, cavitatea nazală, spațial parafaringian, laringele și fosa infratemporală.

Cuvinte cheie: tract gastrointestinal, limfom non-Hodgkin

ABSTRACT

The gastrointestinal tract, followed by the head and neck, is the most common site of Non-Hodgkin Lymphoma, with the head and neck contributing to about 11% to 33% of total cases, with Waldeyer's ring being the most common site of manifestation within the region. The oral cavity, salivary glands, thyroid gland, paranasal sinuses, nasal cavity, parapharyngeal space, larynx, and infratemporal fossa are the other sites in which NHL may occur in the region.

Key words: gastrointestinal tract, Non-Hodgkin Lymphoma

Limfoamele non-Hodgkin sunt cele mai frecvente neoplazii nonepiteliale ale capului și gâtului, neavând semne și simptome patognomonice.

Limfomul non-Hodgkin apare mai frecvent la sexul masculin și rasa albă. Alți factori de risc sunt reprezentați de transmiterea genetică a bolilor de imunodeficiență precum EBV, H. pylori și infecția HTLV-I, anomalii cromozomiale, bolile autoimune, expunerea la pesticide și radiații, terapia cu Fentoină, istoric familial de limfom și exces de carne și grăsimi în alimentație.

Peste două treimi dintre pacienții cu limfom non-Hodgkin se prezintă cu limfadenopatie periferică persistent nedureroasă. Pacienții se

pot prezenta fără alte simptome sistemice sau pot prezenta transpirații nocturne, febră, scădere ponderală cu mai mult de 10% din greutatea corporală. Se acceptă, în general, ca la adulții cu ganglion limfatic dur, mai mare de un centimetru, neasociat cu o infecție dovedită și care persistă mai mult de 4 săptămâni trebuie avut în vedere pentru o biopsie. Totuși, ganglionii limfatici din anumite subtipuri histopatologice de limfom non-Hodgkin frecvent cresc și descresc. De aceea, o regresie incompletă nu exclude diagnosticul de limfom non-Hodgkin.

Simptome mai puțin frecvente incluzând astenia, starea de rău general și pruritul, apar la mai puțin de 10% dintre cazuri.

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Ion Anghel, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, B-dul Eroilor Sanitari, Nr. 8, București

În limfoamele non-Hodgkin este prezentă, de asemenea, simptomatologia toracică, abdominală și extraganglionară. 20% dintre pacienți se prezintă cu adenopatie mediastinală. Acești pacienți asociază frecvent tuse persistentă și disconfort toracic sau sunt asimptomatici având însă o radiografie anormală. Ocazional, la debut poate fi prezent un sindrom de venă cavă superioară.

Prezentarea cu interesare a SNC este relativ neobișnuită, deși limfoamele primitive ale măduvei spinării și cele cerebrale sunt cele mai frecvente arii de interesare.

Simptoamele datorate afectării extralimfatică sunt mai frecvente în unele subtipuri agresive de limfom non-Hodgkin, dar sunt neobișnuite în limfoamele cu evoluție lentă.

În cazul limfomului non-Hodgkin difuz cu celule mari, pacienții care în general sunt de vârstă medie sau bătrâni, se prezintă fie cu mărirea ganglionară masivă (în special în regiunea cervicală și abdomen), fie cu afectare extraganglionară (în tractul gastrointestinal, testicule, os, tiroidă, glande salivare, piele, creier). Pe parcursul bolii pot fi afectate ficatul, rinichii și plămâni. Limfomul difuz cu celule mari este foarte invaziv, cu compresia locală a vaselor și căilor aeriene, interesarea nervilor periferici și liza osoasă. Deși interesarea osoasă se întâlnește doar la 10%-20% dintre cazuri, detectarea sa este importantă, datorită corelării strânse cu diseminarea secundară în SNC.

Un subgrup de pacienți se prezintă cu boală mediastinală predominantă, cunoscută ca limfomul mediastinal (tomic) primitiv.

Stadializare

Sistemul de stadializare Ann Arbor, utilizat pentru boala Hodgkin, a fost, de asemenea, aplicat în stadializarea limfoamelor non-Hodgkin. Trebuie evidențiat faptul că această schemă de clasificare a fost alcătuită specific pentru boala Hodgkin care diseminează pe cale limfatică, și, într-o măsură mult mai mică pe cale hematogenă. Întrucât limfoamele non-Hodgkin diseminează cel mai frecvent hematogen, acest sistem de stadializare s-a dovedit a fi mai puțin util în acest tip de limfom.

Metoda de stadializare are un impact mai mic asupra strategiei de tratament la pacienții cu limfoame non-Hodgkin decât la cei cu boala Hodgkin. Numai 10% dintre pacienții cu limfom folicular au o boală localizată și sunt candidați pentru radioterapie locală. Pentru limfoamele difuze agresive, chiar pacienții cu afectare localizată primesc în prezent tratament pe cale sistemică.

Stadializarea trebuie făcută în context histologic. După biopsia inițială excizională și documentarea subtipului anatomopatologic și a celui imunologic de boală, trebuie efectuate

teste sanguine, incluzând o hemogramă completă, alte teste de rutină, teste funcționale hepatice, incluzaând LDH, electroforeza proteinelor serice, pentru a evidenția prezența paraproteinelor mononucleare circulante și beta-2-microglobulina serică, care s-a dovedit că are semnificație prognostică atât în limfoamele cu evoluție lentă, cât și în cele agresive. Afectarea inelului Waldayer este deseori asociată cu afectarea intestinală, iar tranzitul baritat sau endoscopia sunt indicate dacă pacientul pare să aibă o boală localizată.

Radiografia toracică este utilizată pentru excluderea adenopatiilor mediastinale și hilare, revărsate pleurale și infiltrării parenchimului pulmonar. Tomografia computerizată este utilizată pentru evaluarea mai precisă a extinderii bolii și este ferm recomandată la pacienții cu radiografii pulmonare anormale.

Limfagiografia este mai puțin utilă decât în boala Hodgkin. Indicația majoră a investigației este pentru pacienții cu afectare inghinală localizată, care pot fi candidați pentru radioterapie locală și la care examenul TC pentru afectarea abdominală poate fi fals negativă.

Trebuie efectuate biopsii percutane ale măduvei osoase.

La pacienții cu limfoame agresive, cu afectarea măduvei osului, testiculară și a sinusurilor paranazale sau dacă este indicat clinic, trebuie efectuată analiza lichidului cefalorahidian.

Un număr mare de teste devin din ce în ce mai importante pentru stadializare precum: explorarea cu galiu combinată cu Tc cu emisie de fotoni, markeri tumorali precum CD45, determinarea fenotipului celular, determinarea anomaliiilor cromozomiale specifice.

RMN este cea mai valoroasă pentru determinarea afectării oculte a măduvei și pentru evaluarea creierului și a coloanei vertebrale.

Scintigrafia cu taliu poate constitui o modalitate utilă de diagnostic pentru a evalua infiltrarea tumorală în limfoamele foliculare de grad mic de malignitate. Limfoamele de grad înalt sau intermediar de malignitate captează taliul slab sau deloc. □

CLASIFICARE

Anatomopatologică

Clasificarea histologică a limfoamelor non-Hodgkin se bazează pe evaluarea patternului global al arhitecturii ganglionare, la fel ca și pe clasificarea citologică a celulelor neoplazice. Este evident ca imunofenotiparea, analiza genetică și analiza citogenetică pot, în multe cazuri, să îmbunătățească diagnosticul. Odată

cu evoluția tehnicilor diagnostice, se definesc un număr din ce în ce mai mare de entități histopatologice diferite. Multe dintre aceste entități sunt foarte rare. Astfel, a devenit necesar a se grupa unele limfoame pe baza istoriei lor naturale probabile. În timp, se anticipează că se vor dezvolta abordări terapeutice specializate pentru fiecare entitate. Totuși, nu este neapărat întotdeauna ușor de identificat corespondența dintre diferitele entități patologice. Spre exemplu, limfomul mantalei poate fi clasificat în 5 categorii în Working Formulation. Atributele cruciale ale diagnosticului patologic sunt acuratețea și reproductibilitatea, deoarece s-a constatat că diagnosticul histologic oferă elemente prognostice critice asupra patternului clinic al bolii, răspunsului la tratament și prognosticului. □

TRATAMENT

Pentru a decide schema de tratament adecvată, clinicianul trebuie să cunoască histologia și extinderea bolii. Majoritatea pacienților cu limfom cu histologie agresivă trebuie tratați inițial cu intervenție curativă. Alegerea terapiei poate fi influențată de vârsta și de prezența entităților morbide asociate, care poate să marcheze semnificativ toxicitatea asupra organelor țintă.

Tratamentul limfomului non-Hodgkin difuz constă în radioterapie, chimioterapie și chirurgie. În limfoamele extranodulare limitate, chirurgia poate fi singura modalitate de tratament. Cu toate acestea, rolul chirurgiei este mai degrabă diagnostic decât curativ. În cele mai multe cazuri e nevoie de o terapie combinată. În stadiile I și II de primă intenție este radioterapia, deși chimioterapia s-a dovedit a fi la fel de eficientă, aceasta este rezervată stadiilor intermediare de limfom. Adăugarea la regimul R-CHOP a anticorpilor monoclonali anti-CD20 s-a dovedit a fi foarte eficientă.

Pacienții cu boală rezistentă la regimurile terapeutice convenționale sau de salvare pot totuși să intre în remisiune completă cu doze foarte mari de chimioterapie sau cu combinații între chimioterapie în doze mari și radioterapie. În limfoamele non-Hodgkin, chiar după recădere persistă o curbă abruptă doză-răspuns. Această abordare terapeutică este complicată de mielosupresia importantă și prelungită. Măduva osoasă ca sursă de celule stem poate fi infuzată de la un geamăn identic (singenic) sau de la o rudă compatibilă HLA (alogenic) sau de la pacient (autolog). Marea majoritate a transplanturilor pentru pacienții cu limfom non-Hodgkin s-au efectuat autolog. □

PROGNOSTIC

Conform indexului internațional de prognoză (IPI), se calculează ținând cont de vârsta, nivelul LDH, răspunsul la tratament și numărul localizărilor extranodulare.

Prognosticul scade odată cu înaintarea în vârstă. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 73-83% pentru gradul scăzut, 51%-69% pentru gradul scăzut-intermediar, 43%-46% pentru gradul intermediar-înalt și 26%-32% pentru gradul înalt. □

CAZ CLINIC

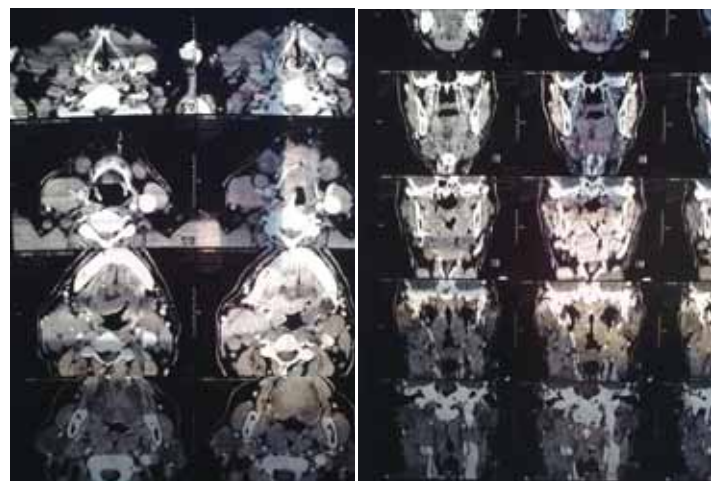
Pacientul, C.V., în vârstă de 66 de ani se prezintă în clinica O.R.L. Colțea cu insuficiență respiratorie acută și formațiune tumorală faringolaringiană. Pacientul acuză de asemenea apariția unor tumefieri laterocervicale și supraclaviculare bilaterale voluminoase, apărute în urmă cu șase luni.

S-a practicat traheotomie de urgență.

Examenul clinic evidențiază formațiuni tumorale laterocervicale și supraclaviculare bilaterale cu dimensiuni variabile, cu diametru min. de 1 cm și diam. max de 3 cm, nedureroase, relativ mobile pe planurile subiacente, de consistență fermă, cu tegumentul supraiacent cu aspect normal. Laringoscopia indirectă evidențiază o formațiune tumorală de sinus piriform.



Antecedentele patologice evidențiază faptul că pacientul asociază adenom de prostată, tabagism cronic și etilism cronic.



Rx. pulm.: accentuarea interstițiului pulmonar peribronhovascular subclavicular dreapta în imediată vecinătate a pleurei, pahipleurita laterotoracică dreaptă, cord normal, aortă descendentă dilatată.

Eco. cord: HVS concentrică, funcție sistemică pastrată

Eco. abdom.: colecist cu calculi ce ocupă aproximativ 1/2 din volum, spila = 12cm.

Sub anestezie generală și intubație endotraheală s-a efectuat LSD + biopsia formațiunii tumorale.

Rezultatul biopsiei: Limfom non-Hodgkin difuz cu celule mari.

Pacientul a fost transferat pe secția de hematologie unde a efectuat o chimioterapie cu Rituximab în urma căreia s-a constatat scăderea sindromului tumoral. S-a recomandat asocierea radioterapiei.

Pacientul urmează în momentul de față cura de radioterapie aflându-se sub observația atentă a medicului curant ORL. □

BIBLIOGRAFIE

- Gurkaynak M, Cengiz M, Akyurek S, Ozyar E, Atahan IL, et al. *Waldeyer's ring lymphomas: treatment results and prognostic factors. Am J Clin Oncol* 2003;26:437-440.
- Goteri G, Ascani G, Filosa A, Rubini C, Olay S, et al. *Primary malt lymphoma of the tongue. Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9:461-463;459-461.
- Bajetta E, Buzzoni R, Rilke F, Valagussa P, Valagussa P, et al. *Non-Hodgkin's lymphomas of Waldeyer's ring. Tumori* 1983;69:129-136.
- Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, Khafaga YM, AlJurf M, et al. *Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. Head Neck* 2001;23:547-558.
- Lopez-Guillermo A, Colomo L, Jimenez M, Bosch F, Villamor N, et al. *Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extra nodal primary origin. J Clin Oncol* 2005;23:2797-2804.
- Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. *The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood* 2000;96:410-419.
- Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Conconi A, Cavalli F. *Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. Ann Oncol* 1999;10:1023-1033.
- Aviles A, Delgado S, Ruiz H, de la Torre A, Guzman R, et al. *Treatment of non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: radiotherapy versus chemotherapy versus combined therapy. Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32B:19-23.
- Tan LH. *Lymphomas involving Waldeyer's ring: placement, paradigms, peculiarities, pitfalls, patterns and postulates. Ann Acad Med Singapore* 2004;33:15-26.
- Batuecas Calejro A, Gomez Gonzalez JL, Munoz Herrera A, Blanco Perez P, Serradilla Lopez JM, et al. *Non-Hodgkin's lymphoma in the ENT field. Acta Otorrinolaringol Esp* 2005;56:215-218.
- Dundar A, Ozunlu A, Sahan M, Ozgen F. *Lingual tonsil hypertrophy producing obstructive sleep apnea. Laryngoscope* 1996;106:1167-1169.
- Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA. *Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation. Neuroimaging Clin North Am* 2003;13:371-392.
- Shindoh M, Takami T, Arisue M, Yamashita T, Saito T, et al. *Comparison between submucosal (extra-nodal) and nodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in the oral and maxillofacial region. J Oral Pathol Med* 1997;26:283-289.
- Soderholm AL, Lindqvist C, Heikinheimo K, Forssell K, Happonen RP. *Non-Hodgkin's lymphomas presenting through oral symptoms. Int J Oral Maxillofac Surg* 1990;19:131-134.
- Wolvius EB, van der Valk P, van der Wal JE, Van Diest PJ, Huijgens PC, et al. *Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma of the oral cavity. An analysis of 34 cases. Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30:121-125.
- Castellano S, Carbone M, Carozzo M, Brocoletti R, Pagano M, et al. *Onset of oral extranodal large B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a patient with polycythemia vera: a rare presentation. Oral Oncol* 2002;38:624-626.
- Kim SH, Han MH, Park SW, Chang KH. *Radiologic-pathologic correlation of unusual lingual masses: Part II: benign and malignant tumors. Korean J Radiol* 2001;2:42-51.
- Turner L, Zitsch R, 3rd. *Waldeyer's ring lymphoma presenting as massive oropharyngeal hemorrhage. Mo Med* 2000;97:63-65.
- Daskalopoulou D, Papanastasiou C, Markidou S, Ravidis AD. *The diagnostic value of fine needle aspiration cytology in Waldeyer's ring lymphomas. Oral Oncol* 2001;37:36-41.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro