

Tipuri histologice de limfom Hodgkin – influențe sau non-influente în supraviețuirea bolnavilor

Hodgkin's lymphoma histological types – influences or non-influences in patients survival rate

Corina Flangea^{1*}, Sorin Gîju², Elena Potencz³, Rodica Mihăescu⁴, Andrei Anghel¹

¹ UMF "Victor Babeș" Timișoara, Disciplina de Biochimie

² Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, Laboratorul Central de Analize

³ UMF "Victor Babeș" Timișoara Disciplina de Morfopatologie

⁴ UMF "Victor Babeș" Timișoara Disciplina de Hematologie

Rezumat

În lucrarea de față ne-am propus să analizăm influența tipului histologic de limfom Hodgkin asupra duratei de supraviețuire.

Studiul cuprinde 217 cazuri internate în Clinica de Hematologie a Spitalului Municipal Timișoara. Aceste cazuri au fost diagnosticate cu limfom Hodgkin prin examinarea biopsiilor ganglionare în Laboratorul de Anatomie Patologică al aceluiași spital. Identificarea tipului histologic s-a efectuat utilizând colorația Hematoxi-lină-Eozină și reacția PAS. Încadrarea limfomului Hodgkin s-a făcut conform clasificării REAL/WHO, iar sta-dializarea clinică s-a făcut respectând criteriile Costwolds.

La 5 ani de la diagnosticare nu am observat diferențe semnificative între tipurile histologice de limfom Hodgkin ($p \leq 1$; distribuție statistic nesemnificativă). După 10 ani, subtipul histologic cu depleție limfocitară a prezentat cel mai mic procent de supraviețuire ($p \leq 0,01$; distribuție statistic semnificativă). Rezultatele obținute de noi sunt în conformitate cu datele din literatură.

Am observat o creștere de la 43% la 50% a numărului de cazuri aparținând subtipului histologic cu celularitate mixtă, iar cele cu depleție limfocitară cresc de la 14% la 29%. Noi considerăm că subtipul cu depleție limfocitară este cea mai agresivă formă histologică de limfom Hodgkin.

Cuvinte cheie: limfom Hodgkin, subtip histologic, depleție limfocitară.

* Adresa pentru corespondență: Corina Flangea, Str. Pan Halipa Bl A20 sc. B, et. III, ap. 14, Timișoara, Cod 300358, Jud. Timiș, Romania
Tel.: 0256/227321, Mobil.: 0722/934471, E-mail: flangeacorina@yahoo.com

Abstract

The aim of our study was to analyze the influence of Hodgkin's lymphoma histological type in survival rate.

Our study based on 217 patients hospitalized in City Hospital Timisoara, Haematology Department. These cases were diagnosed with Hodgkin's lymphoma in the Pathology Department of the same hospital. Histological type identification was performed using Hematoxylin-Eosin stain and PAS reaction. The classification was performed using REAL/WHO criteria and the clinical staging was performed according to Costwolds classification.

We haven't found any differences in histological types evolution after 5 years ($p \leq 1$; distribution is not significant). After 10 years, the lymphocyte depleted histological subtype showed the less survival rate ($p \leq 0,01$; distribution is significant). Our results are in concordance with literature.

We observed an increase from 43% to 50% in number of mixed cellularity cases and an increase from 14 to 29% in number of lymphocyte depleted cases. Furthermore, we appreciate that lymphocyte depletion is the highest aggressive Hodgkin's lymphoma histological subtype.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, histological subtype, lymphocyte depletion

Introducere

Comparativ cu multe dintre tumorile maligne, limfomul Hodgkin are un prognostic foarte bun, cu o supraviețuire la 10 ani de 90% pentru stadiile incipiente și de 75% pentru stadiile avansate. Stadializarea corectă este esențială în definirea grupurilor de pacienți care vor beneficia de tratamente mai agresive⁴. După unele studii, procentul supraviețuirii la 5 ani a bolnavilor cu limfom Hodgkin a fost de 71% în anii 1974-76, 75% în anii 1980-82, 82% în anii 1989-96 și 94% în anii 1992-99^{3,5,6,7,8}.

În lucrarea de față ne-am propus să analizăm influența tipului histologic de limfom Hodgkin asupra duratei de supraviețuire.

Material și Metodă

Am inclus în studiu 217 pacienți internați în Clinica de Hematologie a Spitalului Municipal Timișoara și diagnosticați cu limfom Hodgkin prin examinarea biopsiei ganglionare. Această examinare s-a efectuat în Laboratorul de Anatomie Patologică al spitalului. Cazurile au fost urmărite în evoluție în perioada ianuarie 1984 – iunie 2004. Deoarece acești bolnavi erau internați periodic pentru efectuarea chimioterapiei și radioterapiei, precum și pentru un control de specialitate, ei au putut fi urmăriți în mod constant în toți acești ani. Urmărirea a fost efectuată atât clinic, cât și prin metode imagistice și de laborator. Analiza datelor privitoare la cazuri

Tabelul 1. Repartizarea tipurilor histologice de limfom Hodgkin în funcție de stadiu

Tip histologic	Stadiul I		Stadiul II		Stadiul III		Stadiul IV	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
LH-PL	6	32	15	16	12	16	4	14
LHC-SN	8	42	26	28	14	19	9	32
LHC-CM	4	21	43	46	34	45	12	40
LHC-DL	1	5	10	10	15	20	4	4
Total	19		94		75		29	

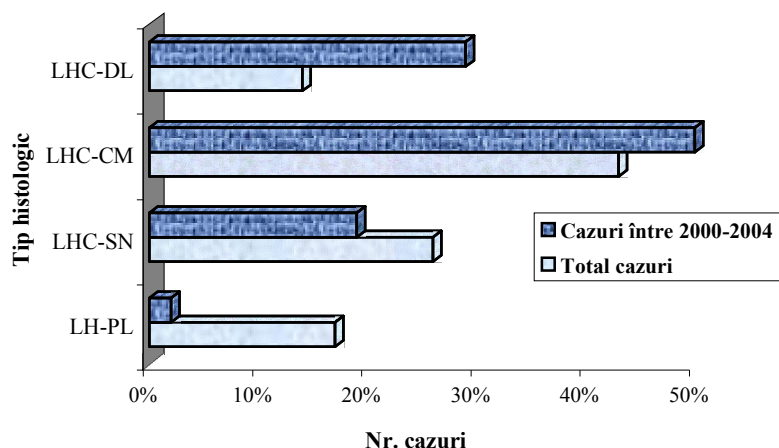


Figura 1. Repartiția cazurilor în funcție de tipul histologic

istică a fost efectuată luând în considerare vârsta și stadiul bolii în momentul diagnosticului și, din punct de vedere evolutiv, am urmărit răspunsul la tratamentul administrat, conform stadializării, la 5 și la 10 ani. Aceste date au fost cuantificate ca și: remisiune completă, remisiune parțială, recidivă/nu răspunde la tratament, deces și bolnav ieșit din urmărire.

Am utilizat doar biopsii ganglionare fixate în formol 10% și incluse în parafină. Am efectuat examenul microscopic utilizând colora-

ția uzuală Hematoxilină-Eozină și reacția PAS. Examenul microscopic cu Hematoxilină-Eozină ne-a permis sistematizarea și gruparea cazurilor pe tipuri histologice de limfom Hodgkin. Reacția PAS ne-a servit la studiul arhitecturii ganglionilor, în special în tipurile histologice de limfom Hodgkin clasic cu scleroză nodulară, dar, într-o măsură mai mică, și în celelalte tipuri histologice.

Tipul histologic de limfom Hodgkin a fost identificat conform clasificării RE-

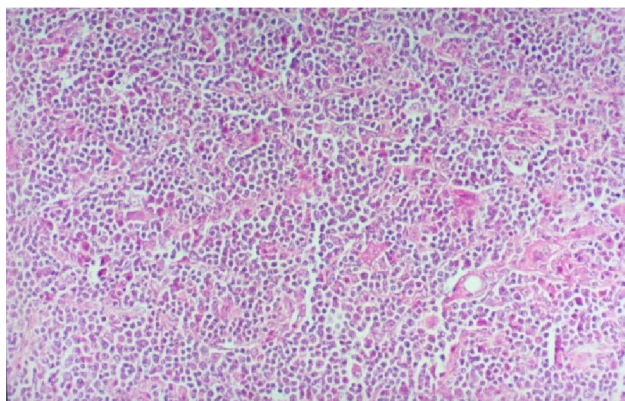


Figura 2. Ștergerea structurii ganglionare și polimorfism celular în limfomul Hodgkin clasic cu celularitate mixtă.
Colorație HE x 200 (colecție personală)

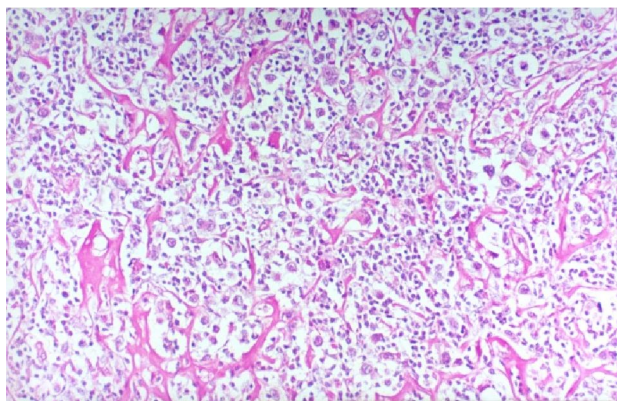


Figura 3. Fibroză și hialinizări dezordonate în limfomul Hodgkin clasic cu depleție limfocitară.
Colorație HE x 200 (colecție personală)

AL/WHO iar stadializarea clinică a fost făcută conform criteriilor stadializării Costwolds.

Rezultate

Din totalul de 217 cazuri, 37 cazuri (17%) au fost încadrate ca și limfom Hodgkin cu predominantă limfocitară (LH-PL), iar 180 cazuri (83%) ca și limfom Hodgkin clasic, după cum urmează:

- Limfom Hodgkin clasic cu scleroză nodulară (LHC-SN) 57 cazuri (26% din total, respectiv 32% din cazurile de limfom Hodgkin clasic);
- Limfom Hodgkin clasic cu celularitate mixtă (LHC-CM) 93 cazuri (43% din total, respectiv 52% din cazurile de limfom Hodgkin clasic);
- Limfom Hodgkin clasic cu depleție limfocitară (LHC-DL) 30 cazuri (14% din total, respectiv 16% din cazurile de limfom Hodgkin clasic);
- Limfom Hodgkin clasic forma bogat limfocitară (LHC-BL) nu a fost întâlnită la nici un bolnav (*Fig. 1*).

În urma examinării histopatologice, am observat că, indiferent de tipul de limfom

Hodgkin prezent, arhitectura ganglionară a fost complet alterată, nemaipăstrându-se zone cu structuri normale (*Fig. 2, Fig. 3*). Cu ajutorul reacției PAS am apreciat arhitectura complet dezorganizată a ganglionilor afectați (*Fig. 4*) și am evidențiat zone de fibroză PAS pozitive prezente sub formă de benzi groase, masive, omogene sau în benzi fine, ramificate, delimitând grupuri de celule (*Fig. 5*).

Din totalul cazurilor, 64 au fost internate în perioada ianuarie 2000 – iunie 2004 și au prezentat următoarea distribuție a tipurilor histologice: 63 (98%) au fost încadrate în categoria de limfom Hodgkin clasic, din care 32 cazuri (50%) cu celularitate mixtă, 12 cazuri (19%) cu scleroză nodulară, 19 cazuri (29%) cu depleție limfocitară; forma clasică cu predominantă limfocitară difuză nu a fost întâlnită în nici un caz. Un singur caz (2%) a fost diagnosticat ca fiind limfom Hodgkin cu predominantă limfocitară nodulară.

Repartiția pe stadii a tipurilor histologice întâlnite în lotul studiat este ilustrată în *Tabelul 1*.

După 5 ani, limfomul Hodgkin cu depleție limfocitară a avut o supraviețuire de 84%, forma cu celularitate mixtă 92%, forma cu scleroză nodulară 95%, iar limfomul Hodgkin

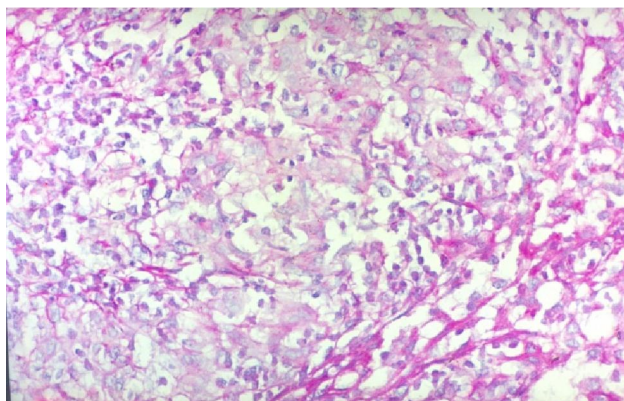


Figura 4. Zone PAS pozitive neomogene în elementele fibrilare și citoplasma unor celule
Colorație PAS x 400 (colecție personală)

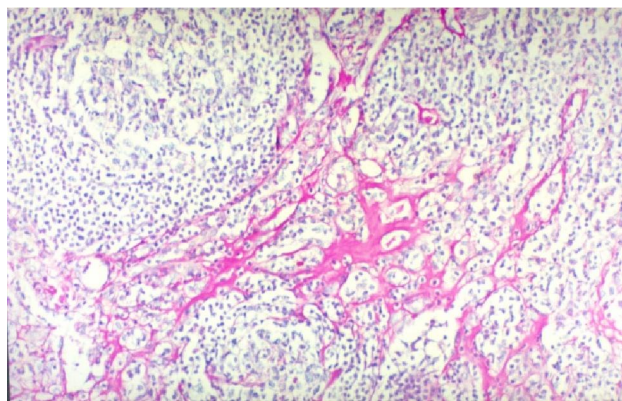


Figura 5. Travee grosolane și fine PAS pozitive delimitate de zone de limfom Hodgkin clasic cu celularitate mixtă.
Colorație PAS x 200 (colecție personală)

Tabelul 2. Evoluția la 5 și la 10 ani a cazurilor urmărite

Evoluție Tip histologic		Remisiune completă		Remisiune parțială		Recidivă/nu răspunde la tratament		Supraviețuiri / Decese	
		Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
LH-PL	5 ani	6	16	11	30	17	46	34/3	92/8
	10 ani	0	0	4	44	2	22	6/3	66/34
LHC-SN	5 ani	9	16	19	23	26	46	54/3	95/5
	10 ani	3	19	2	13	6	38	11/5	69/31
LHC-CM	5 ani	17	18	24	26	44	47	86/7	92/8
	10 ani	0	0	3	14	3	14	6/15	28/72
LHC-DL	5 ani	3	10	12	40	10	34	25/5	84/16
	10 ani	1	9	0	0	0	0	1/10	9/91

cu predominanță limfocitară 92% (Fig. 6).

Distribuția este nesemnificativă din punct de vedere statistic (9 grade de libertate; $\chi^2 = 6.93111289319457$; $p \leq 1$) (Tabelul 2).

După 10 ani, au mai putut fi urmărite doar 9 cazuri (32,5%) din cele cu predominanță limfocitară, acestea având un procent de supraviețuire de 66%; 16 cazuri (34%) din cele cu scleroză nodulară, acestea având un procent de supraviețuire de 69%; 21 cazuri (30%) din cele cu celularitate mixtă, acestea având un procent de supraviețuire de 28%, iar 11 cazuri (53%) din cele cu depleție limfocitară au avut o supraviețuire de 9% (Fig. 6).

Distribuția este semnificativă din punct de vedere statistic (9 grade de libertate; $\chi^2 = 22.6859674942061$; $p \leq 0,01$) (Tabelul 2).

Discuții

Analizând repartitia formelor histologice în funcție de stadiul bolii, observăm că în stadiul I sunt întâlnite în număr mare formele histologice considerate mai puțin agresive (predominanța limfocitară și scleroza nodulară), iar, pe măsură trec într-un stadiu mai avansat, aceste forme sunt prezente la un număr tot mai mic de cazuri. În stadiile II și III încep să predomine formele histologice considerate agresive (celularitatea mixtă și depleția limfocitară). Surprinzător este faptul că limfomul Hodgkin clasic cu depleție limfocitară, considerat cel mai agresiv tip histologic, este prezent în cel mai mic procent în stadiul IV.

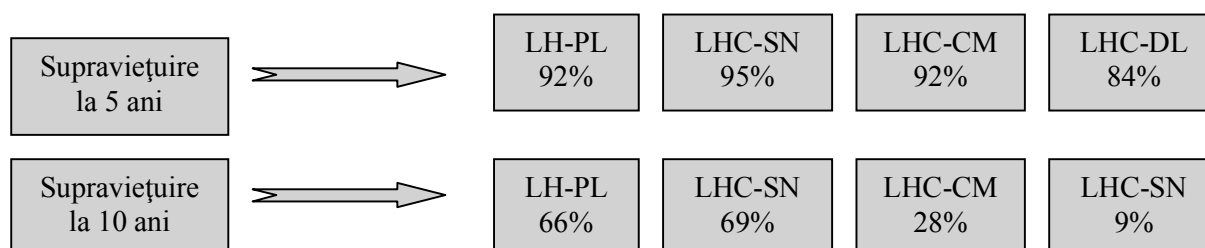


Figura 6. Supraviețuirea la 5 și la 10 ani a cazurilor studiate

În prima situație (la 5 ani), în toate formele histologice, cel mai mare procent a fost reprezentat de recidive sau de cazuri care nu răspund la tratament, cu excepția limfomului Hodgkin clasic cu depleție limfocitară în care predomină cazurile cu remisiune parțială. Cazurile de remisiune completă se întâlnesc în toate tipurile histologice în cel mai mic procent.

Predominanța limfocitară a prezentat o supraviețuire de 66% iar celularitatea mixtă de 28%. Remisiuni complete au fost obținute numai în subtipurile cu scleroză nodulară și cu depleție limfocitară, iar remisiunile parțiale au prezentat cel mai mare procent în tipul cu predominanță limfocitară. În subtipul cu depleție limfocitară nu a fost observat nici un caz care să prezinte recidive. Deși după 5 ani de evoluție nu există o diferență prea mare de supraviețuire între tipurile histologice. După 10 ani de evoluție apar diferențe semnificative, tipul cu predominanță limfocitară și cel cu scleroză nodulară având cea mai bună supraviețuire, în timp ce depleția limfocitară prezintă cea mai mică supraviețuire, urmată de celularitatea mixtă. Ferry J. A. et al. a raportat un număr mare de cazuri cu scleroză nodulară întâlnită în special la adolescenți și adulții tineri. Importanță prognostică a avut, în acest studiu, stadiul clinic în momentul diagnosticului, precum și necroza extinsă¹. Masih A. S. et al. au raportat 75% dintre cazurile lor ca fiind cu scleroză nodulară, cu remisiune completă în 93% dintre acestea¹⁰. Procentele obținute de noi sunt mult mai mici comparativ cu cele citate mai sus. Noi considerăm că, pe perioade lungi (10 ani și peste 10 ani), subtipurile histologice cu celularitate mixtă și cu depleție limfocitară sunt formele cu cel mai mic procent de supraviețuire și, deci, le considerăm forme histologice mai agresive. Această observație corespunde cu alte date din literatură care asociază limfomul Hodgkin clasic cu depleție limfocitară cu o evoluție nefavorabilă^{2, 9, 12}. Nu împărtășim opinia potrivit căreia tipul histologic nu are nici o relevanță prognostică și de agresivitate a bolii¹¹.

Concluzii

Din punctul de vedere al analizei tipurilor histologice de limfom Hodgkin, cercetările noastre au relevat o creștere a incidenței cazurilor cu celularitate mixtă de la 43% la 50% și a celor cu depleție limfocitară de la 14% la 29% în detrimentul cazurilor cu scleroză nodulară și cu predominanță limfocitară.

Supraviețuirea și evoluția la 5 ani nu au prezentat diferențe semnificative pentru cele 4 tipuri histologice luate în studiu. Cea mai mică supraviețuire la 10 ani a fost întâlnită la bolnavii cu depleție limfocitară, fiind de numai 9% iar cea mai mare la subtipul cu scleroză nodulară, unde a fost de 69%. Rezultatele obținute ne îndreptățesc să afirmăm că, din punct de vedere histologic, limfomul Hodgkin cu depleție limfocitară reprezintă forma cu prognosticul cel mai nefavorabil.

Mulțumiri

Mulțumim D-nei Prof Dr. Hortensia Ioniță pentru că ne-a pus la dispoziție foile de observație ale bolnavilor internați în secția de Hematologie și D-nei Prof Dr. Elena Lazăr pentru că ne-a furnizat materialul histologic.

Abrevieri

LH-PL - Limfom Hodgkin cu predominanță limfocitară;
LHC-SN - Limfom Hodgkin clasic cu scleroză nodulară;
LHC-CM - Limfom Hodgkin clasic cu celularitate mixtă;
LHC-DL - Limfom Hodgkin clasic cu depleție limfocitară;
LHC-BL - Limfom Hodgkin clasic forma bogat limfocitară;
HE - Hematoxină-Eozină;
PAS - Periodic Acid Schiff

Bibliografie

1. Ferry J. A., Linggood R. M., Convery K. M., et al. Hodgkin disease, nodular sclerosis type. Implication of histologic subclassification. *Cancer* 1993; 71:457-463.
2. Gociu M. Boala Hodgkin în Păun R. *Tratat de medicină internă Hematologie partea a II-a*. Editura Medicală București 1999. p 367-393.
3. Greenlee R. T., Hill-Harmon M. B., Murray T., et al. Cancer statistics 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:15-36.
4. Huelten Schmidt B., Sautter-Bihl M. L., Lang O., et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91:302-310.
5. Jemal A., Thomas A., Murray T., et al. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
6. Jemal A., Murray T., Samuels A., et al. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5-26.
7. Jemal A., Tiwari R. C., Murray T., et al. Cancer statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
8. Jemal A., Murray T., Ward E., et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
9. Josting A., Engert A., Diehl V., et al. Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin disease. *Annals of Oncology* 2002; 13:112-116.
10. Masih A. S., Weisenburger D. D., Vose J. M., et al. Histologic grade does not predict prognosis in optimally treated, advanced-stage nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 69:228-232.
11. Pileri S. A., Ascani S., Leoncini L., et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002; 55:162-176.
12. Zander T., Wiedenmann S., Wolf J. Prognostic factors in Hodgkin's Lymphoma. *Annals of Oncology* 2002; 13:67-74.