

**UNIVERSITATEA “LUCIAN BLAGA” SIBIU**

**Facultatea de Medicină „Victor Papilian”**

**LIMFOAME MALIGNNE NON-HODGKIN CU  
CELULĂ T PERIFERICE**

**IMPLICAȚII CLINICE, HISTOFENOTIPICE,  
FACTORI DE PROGNOSTIC, TRATAMENT**

**Rezumatul tezei de doctorat**

**Doctorand**

**Alina Camelia Cătană**

**Conducător științific**

**Prof. Dr. Mircea Deac**

**SIBIU, 2012**

## CUPRINS

Introducere .....	8
-------------------	---

### I. PARTE GENERALĂ

#### A. ASPECTE CLINICE ȘI HISTOFENOTIPICE ÎN LIMFOAMELE T PERIFERICE

1. Definiție .....	9
2. Clasificarea limfoamelor T .....	10
3. Incidență, etiologie, epidemiologie.....	11
4. Aspectele clinice, histofenotipice . Caracteristici generale.....	12
Limfomul cu celulă T periferică nespecific- particularități clinicohistofenotipice.....	13
Limfomul anaplazic- particularități clinicohistofenotipice .....	14
Limfomul cu celulă T și NK nasal- particularități clinicohistofenotipice .....	18
Limfomul cu celulă T și NK sistemic- particularități clinicohistofenotipice .....	19
Limfomul de tip LGL- particularități clinicohistofenotipice.....	20
Limfomul angioimunoblastic- particularități clinicohistofenotipice.....	23
Limfomul cu celulă T intestinal- particularități clinicohistofenotipice.....	25
Limfomul cu celulă T a adultului- particularități clinicohistofenotipice.....	27
Limfomul cu celulă T gama delta hepatosplenic- particularități clinicohistofenotipice .....	29
Paniculita subcutanată- particularități clinicohistofenotipice.....	31
Micosis Fungoides/Sindrom Sezary- particularități clinicohistofenotipice.....	32
Leucemia prolimfocitară T- particularități clinicohistofenotipice .....	35
5. Rolul imunofenotipării în limfoamele T periferice .....	37
6. Rolul examenului genetic în limfoamele T periferice .....	38

## **B. FACTORI DE PROGNOSTIC ȘI TRATAMENTUL ACTUAL AL LIMFOAMELOR T PERIFERICE**

1. Obiective de urmărit .....	40
2. Factori prognostici clinici .....	41
3. Factori prognostici biologici .....	43
4 Factori prognostici genetici.....	46
5. Tratamentul limfoamelor T periferice	
5.1 Terapia standard CHOP .....	47
5.2 Rolul auto și allotransplantului de celule stem .....	48
5.3 Rolul radioterapiei .....	49
5.4 Regimuri chimioterapice noi .....	49
5.5 Imunoterapia .....	52
5.6 Vaccinarea antitumorală .....	54
5.8 Tratamentul antiprofilactic .....	54
5.9 Tratamentul infecțiilor oportuniste .....	54
6. Rolul dietei .....	55
7 Ținte terapeutice noi în limfomul T refractar sau recăzut .....	56
8. Particularități terapeutice în limfomul cu celulă T a adultului .....	57
9. Particularități terapeutice în limfomul cu celulă T periferic nespecific .....	60
10. Particularități terapeutice în limfomul angioimunoblastic .....	61
11. Particularități terapeutice în limfomul anaplazic .....	61
12. Particularități terapeutice în limfoamele T periferice cutanate CD30+ .....	62
13. Particularități terapeutice în MF/SS.....	63

14. Particularități terapeutice în paniculita subcutanată .....	66
15. Particularități terapeutice în limfomul hepatosplenic gama delta .....	66
16. Particularități terapeutice în leucemia prolimfocitară .....	66
17. Particularități terapeutice în limfomul cu localizare intestinală .....	68
18. Particularități terapeutice în limfomul angiocentric de tip nasal și sistemic .....	69

## **II. CERCETĂRI PERSONALE**

1. Scopul lucrării .....	70
2. Material și metodă .....	71
3. Analiza statistică.....	71
4. Fișa de lucru .....	72

### **A. REZULTATE ALE ANALIZEI ASPECTELOR CLINICE ȘI HISTOFENOTIPICE ÎN LIMFOAMUL T PERIFERIC**

1. Repartiția pacienților cu LMNH T și a subtipurilor sale conform clasificării OMS pe ani .....	77
2. Date demografice.....	78
Frecvență. Incidență în Clinicile de Hematologie Fundeni și Coltea.....	78
Repartiția pe ani a pacienților .....	79
Repartiția în funcție de județele țării.....	81
Repartiția în funcție de mediu. ....	82
Repartiția pe sexe.....	83
Repartiția pe grupe de vârstă .....	83
Repartiția vârstei în cei 9 ani.....	84
3. Caracteristicile clinicobiologice ale lotului .....	86
4. Caracteristicile histofenotipice ale lotului .....	91

Limfomul cu celulă T a adultului- particularități clinicohistofenotipice.....	92
Limfomul anaplazic- particularități clinicohistofenotipice .....	97
Diferențe clinicohistofenotipice și biologice între ALCL null și T .....	102
Diferențe clinicohistofenotipice și biologice între ALCL ALK+ și ALK-104	
Limfomul angioimunoblastic- particularități clinicohistofenotipice.....	107
Micosis Fungoides/Sindrom Sezary- particularități clinicohistofenotipice.....	109
Limfomul cu celulă T/ NK și LGL- particularități clinicohistofenotipice.....	114
Limfomul cu celulă T gama delta hepatosplenic- particularități clinicohistofenotipice .....	116
Limfomul cu celulă T intestinal- particularități clinicohistofenotipice .....	117
Limfomul cu celulă T nasal- particularități clinicohistofenotipice .....	120
Limfomul cu celulă T periferic nespecific- particularități clinicohistofenotipice.....	123
5 . Stabilirea diferențelor clinicobiologice pentru cele mai frecvente 4 subtipuri histofenotipice ale lotului: PTCL US, ALCL , ATLL, LGL/NK.....	132
6. Discuții și concluzii la prima parte a lucrării generală.....	139
 <b>B. REZULTATE ALE ANALIZEI FACTORILOR DE PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN LIMFOAMELE T PERIFERICE</b>	
1. Supraviețuirea medie și globală a lotului .....	143
2. Distribuția pe ani în funcție de supraviețuire și decese a pacienților din lot .....	146
3. Rata de decese și supraviețuiri pentru lotul cu limfom T periferic și cel limfoblastic .....	147
4. Rata de supraviețuiri și decese pentru lotul cu limfom anaplazic și cel cu celulă T din care se exclue limfomul anaplazic .....	163
5. Corelații între grupele de prognostic și supraviețuire .....	172
6. Curba deceselor la un an de la diagnostic în funcție de prognostic. ....	176

7. Impactul parametrilor clinicobiologici ai lotului pe supraviețuire și pe rata de decese .....	180
8. Corelații ale subtipurilor histologice cu supraviețuirea medie, globală și grupele prognostice .....	185
10. Tratamentul limfomului T periferic. Tipuri de răspuns a lotului. Supraviețuirea în funcție de tipul de răspuns.....	193
11. Opțiuni terapeutice. Liniile terapeutice. Supraviețuirea în funcție de liniile terapeutice.....	195
12. Corelații între subtipurile histologice, tipul de răspuns la tratament și supraviețuire .....	199
13. Rolul chirurgiei la pacienții cu limfom T periferic pe supraviețuirea medie și globală, pe rata de răspuns terapeutic și rata de decese .....	202
14. Rolul radioterapiei la pacienții cu limfom T periferic pe supraviețuirea medie și globală, pe rata de răspuns terapeutic și rata de decese .....	205
15. Rolul transplantului de celule stem la pacienții cu limfom T periferic pe supraviețuirea medie și globală, pe rata de răspuns terapeutic și rata de decese .....	207
16. Rolul terapiei standard CHOP la pacienții cu limfom T periferic pe supraviețuirea medie și globală, pe rata de răspuns terapeutic și rata de decese.....	208
17. Rolul terapiei agresive la pacienții cu limfom T periferic pe supraviețuirea medie și globală, pe rata de răspuns terapeutic și rata de decese .....	211
18. Rolul terapiei mai puțin agresive la pacienții cu limfom T periferic pe supraviețuirea medie și globală, pe rata de răspuns terapeutic și rata de decese .....	213
19. Corelații între liniile terapeutice, prognostic, supraviețuire, tip de răspuns.....	214
20. Timpul de supraviețuire fără progresie, timpul până la următorul tratament pentru lotul nostru.....	223
21. Corelația markerilor antiapoptotici, de proliferare celulară și nucleară, markeri de proteină activată cu supraviețuirea, tipul de răspuns, grupele de prognostic, rata deceselor .....	225
22. Cauze de deces. A doua neoplazie. ....	227
23. Discuții la a doua jumătate a părții generale. ....	228
24. Concluzii.....	236

### **SINTEZA PĂRȚII GENERALE**

Limfomul malign nonHodgkin (LMNH) reprezintă un grup heterogen de tumori monoclonale ale celulelor sistemului imunitar (limfocite și histiocite). LMNH cu celulă T reprezintă proliferarea neoplazică a celulelor T cu spectru larg clinico-patologic.

Ultimele două clasificări ale limfoamelor, clasificarea OMS de la Lyon 2001 și clasificarea WHO 2008 se bazează pe criterii clinice, morfologice, fenotipice și moleculare, separă LMNH anaplazice în forma sistemică și forma cutanată, pe cele anaplazice sistemice în ALK+ și ALK-, introduce entități noi: limfomatoza papulomatoasă, paniculita subcutanată, LMNH gama/delta hepatosplenic, limfomul primitiv cutanat CD4 sau CD8 sau CD30 pozitiv.

Frecvența LMNH T este în medie 10-12% din LMNH variind de la 1,5% în Canada, Vancouver, British Columbia și 18,3% în Hong Kong. Această variație e dată de incidența mai mare în țările asiatice a infecției cu HTLV (virusul leucemiei T a adultului) și cu virusul Epstein Barr. Dintre factorii etiologici posibili enumerăm: expunerea la mutageni fizici sau chimici, anomalii ale reglării imune (ereditare sau induse) sau infecții virale specifice. SEER raporta în SUA între 1992 și 2001 o incidență a neoplaziilor T/NK de 1,77/100000 locuitori/an. Limfoproliferările T pot apare și în evoluția pacienților cunoscuți cu LMNH B, boală Hodgkin, sindrom Sjogren, tiroidita Hashimoto, purpura trombocitopenică imună, boala celiacă, artrita reumatoidă. În limfomul cu celulă T periferic mecanismul apoptotic joacă un rol important în limfogeneză

Caracteristicile generale ale limfoamelor T au fost superpozabile în mai multe din studiile efectuate în aceste limfoame : apar la adulți de vârstă medie sau la vârstnici, cu boală diseminată la diagnostic (68% cazuri), cu simptome sistemice la aproape jumătate din cazuri, implicare medulară în 25% cazuri și extranodală în 1/3 cazuri. Au prognostic prost, în ciuda terapiilor agresive efectuate, jumătate din pacienți decedând prin progresia bolii. Fenotipul T per se dă un curs agresiv bolii.

Imunofenotipic pot exista expresii aberante ale markerilor T, absența unuia sau mai multor panantigene T : CD 2, CD 3, CD 5, CD7. Studiile privind expresia genelor au fost mai puțin extinse în limfoamele cu celule T decât în limfoamele cu celule B. Factorii de prognostic

în PTCL sunt factori clinici, biologici-moleculari și factori genetici. Tratamentul SLPC de tip T este de tip profilactic (pt LMNH HTLV pozitive) și curativ. Se urmăresc în terapie măsuri generale, aplicarea chimioterapiei (cu doze standard, “high doses”, de întreținere, în recăderi / rezistența la terapie). Se are în vedere radioterapia, tratamentul chirurgical reductional, tratamentul cu modulatori biologici, terapia cu antiretrovirale, tratamentul cu anticorpi monoclonali în funcție de subtipul histologic. Perspectivele terapiei genice rămân o poartă deschisă pentru aceste tipuri de limfoame.

## **SINTEZA PĂRȚII SPECIALE**

### **SCOPUL LUCRĂRII**

Scopul lucrării este de a identifica parametrii clinici și cei histofenotipici cu valoare prognostică folosind ca instrument de studiu foaia de observație, buletinele histopatologice și imunofenotipice ale pacienților cu LMNH T. Mi-am propus de asemenea studierea expresiei unor biomarkeri celulari și moleculari, a unor factori de proliferare a genelor pro și antiapoptotice, a factorilor de activare celulară pentru fenotipul T helper și T supresor, expresia proteinelor unor oncogene p53, ALK, pentru a evidenția valoarea lor predictivă. Doresc să grupez parametrii în favorabili și nefavorabili în urma studiului efectuat. Voi analiza de asemenea în dinamică aspectele clinicobiologice, histofenotipice și răspunsul la tratament în funcție de schemele aplicate. Doresc să identific schemele de tratament cu efect optim pe supraviețuire și calitatea vieții. Verificarea concordanței cu datele din literatură va fi un alt obiectiv de urmărit.

### **MATERIAL ȘI METODĂ**

Studiul este de tip longitudinal și se întinde pe o perioadă de nouă ani, cu o componentă retrospectivă urmărind pacienții internați între 2000-2005 (6 ani) și o componentă prospectivă 2006-2008 (3 ani) în Clinicile de Hematologie ale Institutului Clinic Fundeni și Spitalului Clinic Colțea, acestea fiind clinicile cu adresabilitatea cea mai mare a pacienților cu afecțiuni hematologice din București și din țară.

Criteriile de includere s-au bazat pe demonstrarea fenotipului T al pacienților prin biopsie cu imunohistochimie sau prin flowcitometrie.

Pentru stabilirea lotului am cercetat buletinele de imunohistochimie din laboratorul de



anatomopatologie al Institutului Clinic Fundeni unde am găsit 228 cazuri de LMNH T și cele de la Institutul Victor Babeș unde am găsit 269 cazuri de LMNH T, precum și buletinele imunofenotipice de la laboratorul de flowcitometrie din Institutul Clinic Fundeni 42 cazuri. O parte au fost cazuri pediatrice sau provenind din alte spitale din țară sau din București astfel că lotul nostru a cuprins în final 288 limfoame T (56% din buletinele imunohistochimice studiate). Criteriile de excludere au ținut cont doar de infirmarea fenotipului T a cazului, concluzii/diagnostice neconcludente ce necesitau pentru lămurire markeri adiționali. Ar fi fost util în stabilirea clonalității PCR pentru rearanjări genice ale TCR (receptori pentru celula T).

## **REZULTATE.**

### **A. ASPECTE CLINICE SI HISTOFENOTIPICE.**

#### **FRECVENȚA. INCIDENTA**

Lotul studiat a cuprins 287 limfoame T: 196 din Clinica Hematologică Fundeni, 91 din Clinica Hematologică Colțea. Dintre acestea 28 erau limfoame limfoblastice T (9,8%) iar 259 limfoame T periferice (LMNH T periferice 90,2%). Din cele 259 cazuri de LMNH T periferice 88 au provenit de la Spitalul Colțea, iar 171 din Institutul Clinic Fundeni. Numărul internărilor cu limfoame T în general a avut variații foarte mari în cei 9 ani, de la 12 cazuri în 2001 la 46 cazuri în 2004 și 2008. Cazurile noi de limfom T au reprezentat 8,9 % restul fiind limfoame B. Se constată astfel o incidență mai mică față de datele din literatură în care incidența limfoamelor T este aproximativ 12%. Limfoame T periferice au avut o incidență de 7,7% față de 10 % cât este descris în literatură. Variația se explica în parte prin incidența mai mică a cazurilor de HTLV. Ne apropiem ca frecvență de incidența din centrul și vestul Europei, limfomul T periferic fiind mai puțin studiat în lume față de alte tipuri de limfoame.

#### **CARACTERISTICI DEMOGRAFICE , CLINICE, BIOLOGICE ALE LOTULUI.**

Am constatat că așa cum era de așteptat 110 din pacienți erau din București (44%), iar 141 din alte județe ale țării. ( $p < 0,0001$ ). În lotul studiat aproximativ 3/4 (70,9%) din pacienți, proveneau din mediul urban,(29,1%) din mediul rural, posibil datorită expunerii mai mari la toxice, unei adresabilități mai mari la medic datorită informării mai bune, și a facilității accesului la un serviciu medical și chiar a unei posibilități de călătorie în țările cu endemie pentru HTLV. 2/3 (61,0%) din bolnavi erau bărbați - 158 cazuri iar 101 femei, în literatură predominând sexul masculin pentru acest tip de limfom ( $p < 0,0001$ ). Raportul între sexe in lotul nostrum este de 1,56, în studiile efectuate pentru acest tip de limfom se citează un raport sex M/F de 1,5.

Excepție face limfomul cu celulă T a adultului cu ușoară predominanță a sexului feminin raport 1,1/1 și limfomul NK/LGL cu raport F/M de 1,5/1 și limfomul cu localizare nazală cu un raport de 4/1 deși literatura precizează și în aceste subtipuri predominanța masculină.

Vârsta medie a lotului de LMNH T periferice a fost de 50,13 ani, lotul de limfoame limfoblastice fiind mai tânăr, 31,92 ani vârsta medie ( $p < 0,0001$ ). Cei mai mulți pacienți s-au situat în decada 51-60 ani (67 bolnavi). Vârste mai tinere de 40 și 43 ani au fost înregistrate pentru cazurile de limfom cu celulă T a adultului și la limfoamele anaplazice, vârste mai înaintate prezentând pacienții cu limfom angioimunoblastic (60 ani), intestinal (60 ani) și limfomul Lenert (63 ani). 80,7% din pacienți (210 persoane) se prezintă la medic în primele 6 luni de la debutul primelor simptome, cei mai mulți în prima lună. Din păcate, deși s-ar părea că această prezentare destul de rapidă la medic a pacienților ar putea duce la o surprindere a bolii în stadii incipiente cu răspuns favorabil la terapie, se constată că cei mai mulți se prezintă cu stadii avansate de boala III și IV ceea ce întunecă prognosticul și îi face deseori refractari la chimioterapie.

Cele 259 cazuri de limfoame T periferice au fost alcătuite din **34 cazuri cu forma diseminată/ predominant leucemică** (limfom cu celula T a adultului 24 pc și limfom/leucemie de tip LGL/NK 10 pc) , **197 cazuri cu forma cu predominant nodală** ( limfoame angioimunoblastice 12 pc, limfoame anaplazice 72 pc, limfom T periferic cu semnificație neprecizată 114 pc), **30 cazuri cu predominant extranodala** (1 caz de limfom anaplazic primitiv cutanat, 6 pc cu limfom T intestinal, 5 pc cu limfom T nasal, 15 pc cu micosis Fungoides/ Sindrom Sezary, 3 pc cu LMNH cu celula T gamadelta hepatosplenic

În lotul studiat am găsit 24 cazuri de **ATLL** ceea ce înseamnă 9,2% din limfoamele T periferice din lot și o incidență de 0,58% din totalul limfoamelor T și B internate în 9 ani. ATLL este datorat infecției cu HTLV. Sunt infectați cu HTLV 15-20 milioane de indivizi din lumea întreagă dar 95% rămân asimptomatici și doar 1-5% fac boala. Conform clasificării clinice a ATLL urilor : 10 cazuri au fost forme cronice, 13 forme acute, o formă limfomatoasă.

**ALCL** este subtipul de limfoame T ce reprezintă locul 2 ca frecvență după LMNH cu celulă T periferic nespecific: 72 cazuri din cele 260 cazuri de LMNH T periferice adică aproximativ 27,3%. ALCL prezintă o incidență de 2,03% față de 2,4% cât se citează în studiile din literatura de specialitate. Se împarte în ALCL cutanat și sistemic. Din cele 72 cazuri , 29 sunt reprezentate de limfoamele anaplazice nulle iar 43 de limfoamele anaplazice T. ALK a fost

efectuat la 52 cazuri fiind pozitiv la 26 cazuri iar la 26 negativ. Deși am găsit aceleași caracteristici ca în literatură: simptome sistemice mai frecvente, afectare extranodală mai crescută, stadii avansate de boală mai multe, nu am observat diferențe semnificative între cele două subloturi ALK+/-.

**AITL** este al patrulea subtip de limfom T periferic ca frecvența în lotul studiat, cu o frecvență de 4,6 % (12 cazuri din cele 259) această frecvență fiind însă inferioară datelor din literatură unde se specifică că limfomul angioimunoblastic reprezintă 15-20% din limfoamele T periferice și 1-2% din toate limfoamele non Hodgkin. Una din explicații ar putea fi că încă este o boală subdiagnosticată.

Nu am avut în lotul nostru decât 15 cazuri de **MF/SS**, foarte probabil majoritatea cazurilor sunt tratate în serviciile de dermatologie din țară. 10 pacienți aveau Micosis fungoides iar 5 Sindrom Sezary (pentru acestea s-au efectuat imunofenotipare întrucât se știe că au descărcare periferică de celule Sezary acestea variind între 12-85% elemente limfoide atipice cu aspect de celule Sezary).

Au fost prezente 10 cazuri de **LGL/NK**: 8 de LGL și 2 cazuri de Limfom cu celule NK.

Deși rare, sub 1% din toate limfoamele non Hodgkin, am avut în lotul studiat 3 pacienți cu **LMNH hepatosplenic gamadelta**. A fost descris prima dată în 1990, s-au descris până în prezent aproximativ 50 de cazuri.

În lotul studiat am găsit 6 cazuri cu **limfomul T cu afectare intestinală**. Acesta reprezintă o patologie rară, mai frecventă în nordul Europei, unde boala celiacă este relativ frecventă. În UK incidența anuală ajunge la 0,14/100000 locuitori.

**Limfomul cu celula T cu localizare nazală** a fost prezent la 5 pacienți. LMNH tipul nazal reprezintă aproximativ 1,4 % din toate LMNH în literatură.

**Limfomul cu celula T periferic nespecific -PTCLUS** este subgrupul cel mai reprezentativ, cu frecvența cea mai mare- 114 pacienți- 43,8% din lotul de limfoame T periferice, superioară frecvenței observate în țările vestice de 30% . Incidența găsită pentru acest subtip de limfom a fost de 3,4 % din toate limfoamele B și T față de 3,7% cât este descris în literatură. Au fost prezente 5 cazuri de limfom limfoepiteloid Lenert, 34 pacienți cu celulă mare, 34 cu celulă medie, 41 cu celulă mică.

Adresabilitatea la medic a fost mai mare în prima lună de la apariția simptomelor probabil datorită agresivității bolii, majoritatea fiind cu simptome sistemice (febră, scădere în

greutate, transpirații) 74,2% (193 pacienți), în stadii avansate de boala III-IV (76,5%), cu adenopatii periferice (76,9% supradiafragmatice și 48,4% subdiafragmatice). Implicarea măduvei osoase a fost prezentă la 39,7% bolnavi, LDHul avea valori peste limita normală la 68,4% pacienți, iar determinare extranodală 52,8% persoane, toate acestea fiind variabile cu valoare importantă pentru prognostic. Cei mai mulți pacienți s-au încadrat în grupa de risc intermediar înalt 31,15% pacienți. Un procent deloc de neglijat având în vedere supraviețuirea extrem de scurtă și răspunsul la tratament a fost acela al pacienților cu risc înalt 24,2%. Pacienții cu risc scăzut au reprezentat doar 21,5% iar cei cu risc intermediar scăzut 23,02%. Un procent important de pacienți au avut determinare cutanată, neurologica, unii au avut determinare amigdaliană, țesuturi moi, cavum, intestin, stomac, pulmonar, hepatosplenic ceea ce demonstrează implicarea mare extranodală față de limfoamele B. Cele mai multe determinări neurologice au fost la pacienții cu ATLL, de obicei prin comă metabolică dar și prin hemoragii cerebrale și infiltrare limfomatoasă.

Un număr destul de mare de infecții virale (36 cazuri HTLV pozitive, 13 cu VHC, 10 cu VHB, 2 cu HIV) ridică problema implicării acestora în patogenia bolii.

Histologia, imunofenotiparea și imunohistochimia s-a suprapus pe datele din literatură, dar în cazul limfomului anaplastic care are supraviețuirea cea mai lungă, răspunsul cel mai bun la tratament, mai ales dacă cazurile sunt ALK+, noi nu am găsit diferențe semnificative între LMNH anaplazice ALK+ și ALK-. Din păcate nu s-au efectuat decât 4 determinări genetice pentru lotul nostru: 2 determinări în cadrul limfomului anaplastic decelându-se t(2;5) specifică acestui tip de limfom, și două determinări pentru PTCL US, într-un caz decelându-se cariotip normal iar într-un caz deleții și rupturi de cromozom 5 și 7, și nu s-a efectuat nici o analiză moleculară.

## **B. FACTORI DE PROGNOSTIC SI TRATAMENT.**

**Supraviețuirea medie** a limfomului cu celula T periferic este de 18 luni.

**Curba de supraviețuire globală** pentru pacienții cu limfom T periferic nespecific arată o supraviețuire la 3 ani de 16,6% și o rată de supraviețuiri **SR la 5 ani este dramatică-de 4,7%** în lotul nostru. Aceasta supraviețuire scăzută atestă agresivitatea limfomului T. Supraviețuirea la 3 ani este de 8,3% pentru limfomul limfoblastic. Există diferențe semnificative statistic între cele două curbe de supraviețuire ale limfomului T periferic și a limfomului limfoblastic(LBL) deoarece  $p < 0,05$  în toți cei cinci ani. Utilizând Hazard ratio se constată că riscul estimat de

deces la pacienții cu LBL este de aproximativ 2 ori mai mare decât la cei cu PTCL (cu excepția primului an când riscul este aproximativ același). Supraviețuirea mediană pentru limfomul anaplazic este de 25 luni, deci superioară celei de 14 luni a limfomului cu celulă T periferic din care se exclude limfomul anaplazic și de 11 luni a limfomului limfoblastic. Există diferențe semnificative statistice între cele două curbe de supraviețuire ale limfomului anaplazic și cea a limfomului T periferic din care se exclude limfomul anaplazic ( $p < 0,05$  în toți cei cinci ani). Utilizând Hazard ratio se constată un risc estimat de aproximativ **0,5** mai mare de deces la lotul cu PTCL-LA față de limfomul anaplazic. În lotul nostru supraviețuirea pentru aceste tipuri de limfoame este totuși mult inferioară datelor din literatură, pentru ALCL ALK+ se citează o supraviețuire la 5 ani de 90-93% iar pentru cel ALK- de 30-40%, deci o supraviețuire globală la 5 ani de aproximativ 60% pentru LA ALK+ și ALK-. În lotul nostru OS pentru limfomul anaplazic este de 20,8% la 4 ani și de 9,7% la 5 ani. Supraviețuirea limfoamelor T periferice este de fapt ridicată de includerea în lot a limfoamelor anaplazice, de aceea nu este de mirare că în ultimul timp datorită acestor descoperiri tot mai mulți cercetători din oncohematologie și patologie se gândesc la încadrarea limfomului anaplazic într-o entitate aparte și excluderea lui din limfomul cu celulă T periferic.

În ultimii 5 ani ai studiului (2004-2008) se constată că curba de supraviețuire pentru limfoamele T periferice a devenit superioară curbei deceselor înregistrate, posibil prin creșterea mijloacelor de tratament pentru limfoamele agresive, accesul la timp la terapie, includerea cazurilor la care s-a efectuat transplant medular, susținerea terapiei cu antibioterapie și produse de sânge mai judicioasă, complianței mai bune a pacienților.

La sfârșitul studiului: 95 pacienți (36,5%) erau în viață, 78 pacienți (30%) au decedat, 86 pacienți (33,07%)

Din păcate cei mai mulți pacienți se încadrează la diagnostic în **grupa de risc** intermediar crescut și crescut cu supraviețuirea medie cea mai scurtă de 14 și respectiv 10 luni comparativ cu cei care sunt încadrați în gupele de risc intermediar scăzut și scăzut unde supraviețuirea este de 17 luni și respectiv la 28 luni. Comparatia între cele două grupe de risc scăzut și intermediar scăzut – totalizând 45 luni supraviețuire medie și grupele de risc crescut-IPI H și intermediar crescut -IPI IH totalizând 24 de luni este înalt semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ) și demonstrează încă o dată semnificația acestui scor prognostic în ceea ce privește supraviețuirea **Din păcate analiza deceselor** în primul an a demonstrat că o treime din pacienți

mor în primul an. Rata de decese în primul an este dublă -de 57,6 % dacă au scor prognostic prost și de 21% dacă au prognostic scăzut. Aceasta demonstrează importanța stabilirii scorului prognostic al tuturor pacienților după stabilirea diagnosticului imunohistochimic al pacienților pentru conduita terapeutică ulterioară.

**Pentru rata pacienților în viață am găsit următoarele semnificații:  $p < 0,001$**  pentru cei cu vârsta sub 60 ani, ECOG sub 2, absența simptomelor sistemice, stadiile I-II de încadrare, absența de bulky disease, a infiltrării medulare, a atingerii osoase, pulmonare, hepatosplenomegalice, cerebrale, a determinărilor extraganglionare, a LDHului normal, beta 2 microglobulina. IPI a avut o semnificație  $p$  pentru supraviețuire de **0,001** pentru grupul IPI L și **0,02** pentru IPI IL. Afectarea adenopatiilor subdiafragmatice a avut o semnificație  $p$  de 0,01. Nu au fost semnificative pe supraviețuire sexul, mediul de proveniență, hemoglobina , VSHul, fibrinogenul.

Se constată că **supraviețuirea medie** este de 18 luni pentru limfomul cu celulă T periferică este dată de distribuția neuniformă a acestor **subtipuri**, heterogene din punct de vedere clinicopatologic cât și al supraviețuirii. Supraviețuiri peste această medie au limfomul anaplazic – 25 luni, limfomul intestinal- 28 luni, mai mare decât precizează literatura și limfomul NK/LGL- 26 luni. Cele mai mici valori ale supraviețuirii medii s-au înregistrat pentru limfomul cu celulă T a adultului- 12 luni, pentru limfomul T cu semnificație neprecizată (12 luni) și pentru limfomul angioimunoblastic (9 luni). Supraviețuirea de 10 luni a limfomului anaplazic primitiv cutanat la care se descrie în literatură o supraviețuire la 5 ani de 95% se poate explica prin intervalul de urmărire prea scurt pentru un pacient care este în viață și la sfârșitul studiului. Limfomul hepatosplenic înregistrează supraviețuiri ușor mai mari decât se specifică în literatură de 17 luni. O supraviețuire inferioară o are și limfomul cu determinare nazală de 10 luni prin invazie locoregională și diseminare la distanță în scurt timp a cazurilor noastre.

La **3 ani** mai supraviețuiesc: 40% din pacienții cu LGL/NK, 33,3% din pacienții cu HGDL, 26,6% din cei cu MF/SS, 25% din pacienții cu LA, 20% din pacienții cu limfom nazal, 15,7% din pacienții cu PTCLUS și 8,3% din cei cu ATLL. Lotul mare al pacienților cu limfom cu celulă mare T periferic – PTCL- are o supraviețuire la 3 ani de 15,7%. Nici un pacient cu limfom angioimunoblastic nu se mai afla în viață la 3 ani. Deoarece cel mai frecvent tip de limfom T este **limfomul cu celulă T periferică nespecifică**, heterogen la rândul-i, s-a cercetat în particular **supraviețuirea** în funcție de grupele de prognostic. S-a constatat identic cu datele din literatură

că supraviețuirea depinde de gradul prognostic, mai bună dacă grupa de risc este scăzută, mai proastă dacă prognosticul este agresiv. Astfel toți pacienții cu acest subtip de limfom decedează înainte de 4 ani, rezultatele sunt mult mai dezamăgitoare decât în literatură, cu supraviețuiri la 3 ani de 11,7% , 8,6%, 8,1%, 7,1% folosind aceleași scoruri prognostic. Se iau în discuție factori ca prezentarea tardivă la medic, numărul mare de stadii avansate la diagnostic, un procent crescut de pacienți cu scor prognostic înalt crescut și crescut, o complianță mai proastă a pacienților la tratament deoarece de cele mai multe ori, spre deosebire de boala Hodgkin și limfomul nonHodgkin B, rezultatele nu sunt la fel de spectaculoase și oricum în nici un caz în timpul estimat de pacient și, de multe ori sunt necesare 2, 3 sau mai multe cure chimioterapice, de obicei din ce în ce mai agresive pentru obținerea unui răspuns susținut, satisfăcător. Nu putem exclude și un caracter/ un comportament mai agresiv al acestor tipuri de limfoame T în această parte a globului în condițiile folosirii unor protocoale identice cu cele din alte studii pentru același subtip de boală T și ținând cont de aceleași scoruri prognostice. Curbele de supraviețuire PCTLUS la 5 ani utilizând IPI nu sunt semnificative statistic ( $p=0,140$ ). Curbele de OS la 5 ani pentru PTCL US utilizând PIT nu sunt semnificative ( $p=0,984$ ).

Utilizând **criteriile de răspuns** pentru 227 din pacienți s-a stabilit un răspuns global inițial de 52,4% (RP+RC nedocumentat). Cei 119 pacienți cu RC+RP au avut o supraviețuire medie de 24 luni. 23 pacienți au obținut boală stabilă (10,13%) cu o supraviețuire medie de 11 luni. Un procent important de pacienți au prezentat boală progresivă, fără răspuns la tratament 31% (69 bolnavi). Aceștia au avut o supraviețuire medie de 6 luni deci de 4 ori mai mică decât cei ce au obținut un răspuns global.

Cei 52 pacienți încadrați în scorul prognostic scăzut – IPI L- au obținut 76,8 % răspunsuri globale (RC+ RP) și cel mai mare procent de pacienți cu remisiune completă și numai 5,7% din ei au avut boală progresivă. Pentru scorul prognostic intermediar scăzut, care reprezintă contingentul cel mai mare de pacienți înregistrează 41,7% remisiuni complete și un procent de 34,1% de boli progresive. Următorul ca frecvență este lotul de pacienți cu risc crescut care înregistrează de 3,4 ori mai puține remisiuni complete decât în IPI L, un răspuns global de 28,7% și un număr dublu de pacienți cu progresie de boală. S-a observat astfel o semnificație statistică  $p < 0,001$ . Observăm că supraviețuirea este direct proporțională cu rata de răspuns global favorabil și cu scorul mic de risc. Rata de decese este proporțională cu numărul de cazuri la care boala progresează și cu scorul prognostic

crescut.

Cele mai înalte rate de remisiune completă am obținut-o la pacienții cu limfom intestinal și limfom anaplazic. Cei mai mulți pacienți cu boală progresivă se observă în limfomul cu localizare nazală, în cel de tip ATLL și în PTCLUS. Altă observație remarcată este procentul mic de remisiuni complete pentru limfomul cu celulă T cu predominanță extranodală.

După cum știm supraviețuirea medie a lotului de limfoame T periferice este de 18 luni, dar când se iau în discuție pacienții la care s-a efectuat **chirurgie** reduțională supraviețuirea ajunge la 27 luni, aceasta denotă importanța înlăturării cât mai mult din masa tumorală pentru acționa cu următoarele linii terapeutice pe o masă reziduală acceptabilă, cât mai mică, în vederea asigurării succesului, a unei supraviețuiri mai mari. Rata de remisiuni complete ajunge la 32,1% pentru lotul global, iar pentru acest segment rata de remisiuni complete crește la 50%- 15 pacienți. OS pentru pacienții cu intervenții chirurgicale ajunge la 10% la 5 ani față de 4,7% cât am obținut pentru lotul nostru.

**Radioterapia** determină o supraviețuire medie de 27 luni față de 15 luni pentru cei la care nu s-a practicat radioterapie. Se obține un procent global de răspuns de 65,8% față de 41,6% în favoarea celor ce primesc completare la terapie cu iradierea. Nu se obține un control asupra mortalității. Diferența devine semnificativă statistic când se analizează supraviețuirea globală la 5 ani la cei la care se efectuează fata de cei la care nu se efectuează radioterapie. (**p=0,008**). Această constatare ne-ar permite să concluzionăm că ar trebui întocmite protocoale terapeutice care să includă obligatoriu iradierea.

**Transplantul medular autolog** s-a efectuat la 5 persoane cu vârste între 24 ani - 29 ani și pentru un pacient de 49 ani. Patologiile pentru care s-a efectuat transplant au fost: 2 pacienți cu limfom anaplazic T, un pacient cu limfom anaplazic null, un pacient cu limfom cu celulă mică T, un pacient cu celulă mare T. Patru pacienți au fost referiți secției de transplant din Clinica Fundeni de către Centrul Hematologic din Colțea și unul de Centrul Hematologic din Fundeni. S-a obținut o supraviețuire medie de 47 luni față de 18 luni cât s-a atins în lotul global. Se constată semnificație importanta statistic cu **p= 0,03** pentru RC obținute și pentru numărul pacienților în viața **p=0,01**. Putem spune că ar trebui redefinită importanța efectuării transplantului medular în prima sau a doua remisiune pentru acest segment de bolnavi cu limfom T periferic cu rată dezamăgitoare de vindecări, eventual cu specificație clară pentru fiecare subtip de limfom T în parte. Rezultatele din literatură nu sunt foarte clare în ceea ce privește importanța auto sau



allotransplantului de măduvă.

Deși cele mai multe studii sunt de acord că rata de remisiuni complete cu **terapia standard de tip CHOP** aplicată cu succes în limfoame este scăzută, nesatisfăcătoare comparativ cu limfoamele B s-a utilizat însă și se utilizează pe scară largă deoarece nu s-a demonstrat și o rată de supraviețuiri statistic importantă și de lungă durată utilizând regimuri terapeutice agresive. Utilizând acest regim nu se constată diferențe semnificative statistic în ceea ce privește rata de răspuns complet sau parțial, de decese și supraviețuiri. ( $P_{RC}=0,971$ ,  $P_{RP}=0,774$ ,  $P_D=0,331$ ,  $P_V=0,897$ ). Utilizarea sa ca unică linie terapeutică s-a perfectat doar la 52 persoane din cele 175 (29,7%) și pentru acestea supraviețuirea medie scade la jumătate – 9 luni. Utilizarea acestui regim, urmat de alte 2-6 tipuri de chimioterapie pentru celelalte 123 de persoane, determină o creștere a supraviețuirii la 20 luni și a răspunsului global la 59,1% deci de 1,49 ori mai bun semnificativ statistic  $p=0,02$ . Putem concluziona că este foarte important să utilizăm și o linie terapeutică agresivă dacă statusul de performanță, comorbiditățile, vârsta o permit. Această alegere se poate face de la început sau chiar urmând unei cure de tip CHOP.

**Analogii purinici (fludarabina și litakul) și antraciclinele de tip mitoxantrona și idarubicina:** au fost utilizate la 19 pacienți ce au avut o supraviețuire medie de 22 luni față de cele 17 luni pentru pacienții ce nu au utilizat această terapie. La 5 ani se obține o supraviețuire de 10,5 % pe când din lotul ce nu utilizează purine mai sunt în viață la 5 ani doar 4,9% deci de 2 ori mai puțini pacienți.

S-au folosit 17 **regimuri agresive** asemănătoare cu cele care se folosesc în **leucemia acută** (LALA16 – 4 pacienți și ALL93/05- 4 pacienți) și în **limfoamele agresive** (LMNH 83- 4 pacienți, BFM 90- 4 pacient, BFM -98 1 pacient). Supraviețuirea medie a fost de 18 luni, mai mare decât dacă s-ar fi utilizat doar CHOP la care exista doar 9 luni supraviețuire.

77 bolnavi (29,6%) au utilizat **regimurile agresive larg utilizate** pentru limfoamele recăzute, refractare, rezistente, agresive. Cei mai mulți pacienți -21-au utilizat cure de tip VCABP și derivați din această cură: VCAP-AMP-VECM, CAVBPE,; CAVBP, P VABEC. Pentru aceștia în particular supraviețuirea medie a fost de 21 luni. O pacientă cu prognostic prost, cu ATLL HTLV pozitiv a urmat cură de tip **VELCADE** -VCAP-AMP-VECM și interferon cu antiretrovirale, dar din păcate nu s-a obținut decât o supraviețuire de 5 luni. Pentru 3 pacienți s-au folosit anticorpi monoclonali de tipul **MabCampath**. Supraviețuirea medie a fost de 15 luni. S-au înregistrat 2 decese: la pacientul de 29 ani (cu limfom cu celulă

mare T) prin boală progresivă, la cel de 61 ani prin șoc toxicoseptic. Se constată un răspuns global de 54,4% față de 42% pentru cei ce utilizează regimuri agresive. Rata mortalității este însă mai mare, de 41,5% față de 25,1 % prin toleranța proastă, aplaziile mai profunde realizate de aceste regimuri terapeutice ceea ce este însă înalt semnificativ statistic  $p=0,01$ .

78 pacienți au primit **chimioterapie mai puțin agresivă**. Supraviețuirea medie a acestora este de 20 luni dar de fapt ea nu este reală deoarece numai 19 pacienți au urmat ca unică terapie un regim mai puțin agresiv și atunci supraviețuirea decelată a fost de de 13 luni.

Dacă nu s-a efectuat **nici un tratament** supraviețuirea medie a fost de 8 luni. Utilizarea **unei linii terapeutice** la 77 pacienți a determinat o supraviețuire de 13 luni. Cei mai mulți pacienți au primit **2 și 3 linii terapeutice** – 77 și respectiv 80 de pacienți. Deși supraviețuirea medie crește oarecum paralel cu numărul liniilor terapeutice, pentru cei la care s-a reușit și efectuarea de 4 sau 5 linii terapeutice asistăm la o mortalitate ridicată la care nu este exclus să participe toxicitatea cumulată a tratamentelor efectuate. Creșterea supraviețuirii se datorează includerii și a unor cazului de transplant medular în această grupă.

Concluzia în ceea ce privește supraviețuirea medie și globală, rata de răspuns, de decese și factorii de prognostic utilizând markerii antiapoptotici, de proliferare celulară, de proteină activată, factori antinucleari este următoarea: cu excepția lui ALK se constată pentru toți o supraviețuire scăzută, inferioară lotului, de la 5 la 17 luni. Rata de decese este mare cu excepția lui CD 56+ și a lui p53- . La 5 ani mai supraviețuiesc doar 2 pacienți cu BCL2+ și un pacient cu Ki67+. Cu excepția lui Ki67+, NFkB +, p53- în care predomină grupele de risc favorabil la diagnostic, pentru ceilalți markeri s-a constatat grupe de risc nefavorabil. Rata de răspuns este bună pentru BCL2, NFkB și p53- și cu o rată înaltă de boli progresive în rest. Pentru ALK+ supraviețuirea este de 24 luni, superioară lotului, cu cei mai mulți pacienți cu IPI favorabil, cu 6 pacienți în viața la 3 ani și 3 în viața la 5 ani, cu 4 decese din 24, cu RR de 50%, susținută.

## CONCLUZII

1.S-au analizat pacienții cu limfom T internați într-o perioadă de 9 ani (2000-2008) în Clinicile de Hematologie Fundeni și Colțea din București. Criteriile de includere s-au bazat pe demonstrarea fenotipului T al pacienților prin biopsie cu imunohistochimie sau flowcitometrie. Lotul a cuprins 287 cazuri de limfom T din care 90,2% limfoame T periferice (259 cazuri) restul

fiind reprezentat de limfoame limfoblastice T. Incidența a fost inferioară datelor din literatura de 7,7% față de 10%, o explicație fiind incidența mai mică a cazurilor de HTLV în zona noastră geografică.

2. Predomină limfomul cu celulă T periferică nespecifică (114 cazuri) – cu o incidență de 3,4% față de 3,7% cât se descrie în literatură-, urmat de limfomul anaplazic (72 cazuri) și ATLL (24 cazuri). Aceste 3 subtipuri de limfom T periferic reprezintă 80,7%, celelalte subtipuri apar cu o frecvență mult mai redusă.

3. Cu o semnificație înalt semnificativă statistic s-a constatat preponderența sexului masculin (cu 3 excepții pentru ATLL, LGL/NK și MF/SS unde există o ușoară preponderență feminină). Cei mai mulți pacienți provin din mediul urban datorită expunerii mai mari la toxice, unei adresabilități mai mari la medic, datorită informării mai bune, și a facilității accesului la un serviciu medical și chiar a unei posibilități de călătorie în țările cu endemie pentru HTLV.

4. Adresabilitatea la medic a fost mai mare în prima lună de la apariția simptomelor probabil datorită agresivității bolii, majoritatea fiind cu simptome sistemice 75%, în stadii avansate de boală III-IV (77,7%), cu adenopatii periferice (75,7% supradiafragmatice și 48,6% subdiafragmatice), cu implicarea măduvei osoase- 39,7% bolnavi, cu LDH peste valori normale la 68,4% pacienți și 52,8% determinări extranodale, acestea fiind variabile cu valoare importantă pentru prognostic. Un procent important de pacienți au avut determinare cutanată, neurologică, unii au avut determinare amigdaliană, în țesuturi moi, cavum, intestin, stomac, pulmonar, hepatosplenic ceea ce demonstrează implicarea mare extranodală față de limfoamele B. Cele mai multe determinări neurologice au fost la pacienții cu ATLL, de obicei prin comă metabolică dar și prin hemoragii cerebrale și infiltrare limfomatoasă.

5. Cei mai mulți pacienți s-au încadrat în grupa de risc intermediar înalt 31,15% pacienți. Un procent deloc de neglijat având în vedere supraviețuirea extrem de scurtă și răspunsul la tratament a fost acela al pacienților cu risc înalt 24,2%. Pacienții cu risc scăzut au reprezentat doar 21,5% iar cei cu risc intermediar scăzut 23,02%.

6. Un număr destul de mare de infecții virale (36 cazuri HTLV pozitive, 13 cu VHC, 10 cu VHB, 2 cu HIV) ridică problema implicării acestora în patogenia bolii.

7. Vârsta medie a pacienților a fost de 50 ani similar cu datele din literatură, vârsta cea mai mică fiind înregistrată la cazurile de limfom cu celulă T a adultului (40 ani) și la limfoamele anaplazice (43 ani), vârste mai înaintate prezentând pacienții cu limfom angioimunoblastic (60

ani), intestinal (60 ani) și limfomul Lenert (63 ani). Vârsta medie pentru cei cu limfom limfoblastic T a fost de 31,9 ani.

8. Supraviețuirea medie a limfomului T este de 18 luni, scade la 14 luni dacă se exclude limfomul anaplazic din lot  $p < 0,05$ , cu șanse de deces de 0,5 ori mai mici pentru cei cu limfom anaplazic. Curbele de supraviețuire OS la 5 ani sunt superioare și semnificative statistic față de limfomul limfoblastic, șansa de deces este de 2 ori mai mare pentru acesta din urmă.

9. La 5 ani situația devine critică pentru lotul nostru: mai sunt în viață doar 13,1% din pacienții cu MF/SS, 10% din pacienții cu LGL/NK, 9,7% din pacienții cu limfom anaplazic, 8,3% din pacienții cu ATLL – un singur pacient în viață. Supraviețuirea globală la 5 ani pentru lotul nostru a fost de 4,7%.

10. Pentru rata pacienților în viață am găsit următoarele semnificații:  $p < 0,001$  pentru cei cu vârsta sub 60 ani, ECOG sub 2, absența simptomelor sistemice, stadiile I-II de încadrare, absența de bulky disease, a infiltrării medulare, a determinărilor extraganglionare și valorile normale ale LDHului, beta 2 microglobulinei. IPI a avut o semnificație  $p$  pentru supraviețuire de 0,001 pentru grupul L și 0,02 pentru IL. Nu au fost semnificative pe supraviețuire sexul, mediul de proveniență, hemoglobina, VSHul, fibrinogenul.

11. La sfârșitul studiului: 95 pacienți (36,5%) erau în viață, 78 pacienți (30%) au decedat, 86 pacienți (33,07%). Cei mai mulți pacienți au primit 2 și 3 linii de terapie. S-au obținut 52,4% rate de răspuns și 31% pacienți au fost cu boală progresivă. Observăm că supraviețuirea este direct proporțională cu rata de răspuns global favorabil și cu scorul mic de risc. Rata de decese este proporțională cu numărul de cazuri la care boala progresează și cu scorul prognostic crescut. Cele mai înalte rate de remisiune completă le-am obținut la pacienții cu limfom intestinal și limfom anaplazic. Cei mai mulți pacienți cu boală progresivă se observă în limfomul cu localizare nazală, în cel de tip ATLL și în PTCLUS. Altă observație remarcată este procentul mic de remisiuni complete pentru limfomul cu celulă T cu predominanță extranodală.

12. S-au înregistrat rate de răspuns, de supraviețuire medie și globală (OS) superioare la cei la care s-a efectuat chirurgie reduțională, la cei la care s-a inclus în schema de tratament radioterapia și la cele 5 cazuri la care s-a efectuat autotransplant de celule stem. Transplantul a realizat supraviețuiri de 2,6 ori mai mari decât s-au înregistrat pentru lotul general, toți pacienții fiind în viață la sfârșitul studiului. Terapia standard de tip CHOP conferă rate de remisiune mai

mici decât regimurile chimioterapice mai agresive dar mortalitatea crescută după aceste regimuri agresive, înalt semnificativă statistic este inacceptabilă și impune stabilirea unor protocoale clare de tratament, eventual inițierea de la început a tratamentului cu aceste tipuri de cură pentru a evita toxicitatea cumulată.

13.Histologia, imunofenotiparea și imunohistochimia s-au suprapus pe datele din literatură dar în cazul limfomului anaplazic care are supraviețuirea cea mai lungă, răspunsul cel mai bun la tratament, mai ales dacă cazurile sunt ALK +, noi nu am găsit diferențe semnificative între LMNH anaplazice ALK+ și ALK-. Supraviețuirea medie și globală, rata de răspuns, factorii de prognostic utilizând markerii antiapoptotici, de proliferare celulară, de proteină activată, factori antinucleari (Ki67, NFκB, BCL2, CD56, granzim B, IL2R, p53) au fost influențate negativ de prezența acestora, rata de decese crescând semnificativ în prezența lor.

14.Din păcate nu s-au efectuat decât 4 determinări genetice pentru lotul nostru: 2 determinări în cadrul limfomului anaplazic decelându-se t(2;5) specifică acestui tip de limfom, și două determinări pentru PTCL US, într-un caz decelându-se cariotip normal iar într-un caz deleții și rupturi de cromozom 5 și 7, și nu s-a făcut nici o analiză moleculară.

15.Diagnosticul limfoamelor T nu se poate stabili decât prin imunohistochimie și imunofenotipare. Investigații suplimentare de citogenetică și biologie moleculară ar fi necesare pentru diagnostic complet. Pentru aceasta este nevoie de laboratoare dotate cu reactivi și aparatură și nu în ultimul rând de personal specializat și cu dăruire. Sunt puține centre în țară în prezent unde se face fenotipare.

16.Este posibil ca numărul de cazuri de LMNH T să fie subestimat mai ales dacă ne gândim că în țara noastră încă nu toate limfoamele beneficiază de IHC așa cum ar fi normal să se efectueze iar pe de altă parte este nevoie de un anatomopatolog experimentat, specializat pe hemopatii maligne, pentru un diagnostic corect efectuat în timp util, pentru că se știe că LMNH T are o evoluție cu mult mai dramatică decât limfomul Hodgkin și cel nonHodgkin cu celulă B și are nevoie de scheme mult mai agresive de tratament decât limfoamele B și ar trebui inițiate cât mai precoce. Chiar și așa există uneori dificultăți de diagnostic, citate și în literatura de specialitate, în studiul nostru cele mai multe diagnostice eronate fiind atribuite în special pentru limfomul anaplazic, datorită aspectului morfologic care pretează la diagnostic diferențial care nu se poate efectua decât prin imunohistochimie și utilizarea unui panel cât mai larg pentru un

diagnostic acurat și prin rearanjări genice ce stabilesc clonalitatea T (care însă nu ne este la îndemână).

17. Nu există un registru al pacienților cu LMNH T periferice și consider necesară realizarea acestuia pentru o evidență clară a pacienților (de la diagnostic până la sfârșitul evoluției bolii), pentru stabilirea incidenței exacte a acestei boli cu prognostic infaust în această parte a globului, pentru o încadrare mai corectă a cazurilor în funcție de factorii de prognostic și o abordare mai țintită terapeutică pentru o supraviețuire mai mare.

## **CE ADUCE NOU ACEST STUDIU**

- Este primul studiu de acest gen în țara noastră și în estul Europei, boala fiind în general studiată de către cercetătorii asiatici (japonezi în special), de către cercetătorii din America, iar în Europa în special de grupuri de lucru din Italia și Anglia.
- S-au obținut date interesante, semnificative statistic privind corelațiile dintre variații factori demografici, clinico-biologici și histofenotipici cu ratele de supraviețuire, de deces, de răspuns la terapie și cu prognosticul.
- S-a demonstrat importanța încadrării pacienților în grupe prognostice de la diagnostic pentru o atitudine terapeutică ulterioară corespunzătoare, datorită influenței negative exercitată asupra ratei de răspuns global și a supraviețuirii de către pacienții cu prognostic prost.
- S-au găsit valori inferioare ale incidenței, supraviețuirii față de literatură posibil datorită incidenței mai mici a virusului HTLV în această parte a globului și unui caracter/ unui comportament mai agresiv al acestor tipuri de limfoame T în această parte a globului în condițiile folosirii unor protocoale identice cu cele din alte studii, pentru același subtip de boală T și ținând cont de aceleași scoruri prognostice.
- S-a subliniat importanța centralizării datelor, a întocmirii unui registru național complet, cu evidență clară a pacienților de la diagnostic până la sfârșitul evoluției bolii pentru întocmirea unor protocoale adecvate, adaptate pe factorii de prognostic și ținând cont de particularitățile de evoluție a bolii în această parte a globului.

