

ARTICOL DE CERCETARE

Posibilitățile tratamentului recăderilor la pacienții cu stadiile I și II ale limfomului Hodgkin: studiu descriptiv, retrospectiv

Aliona Danila^{1*}

¹*Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 20.02.2018

Data acceptării spre publicare: 25.09.2018

Autor corespondent:

Aliona Danila, doctorand

Disciplina de hematologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025
e-mail: danila.aliona@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

The treatment possibilities of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma, stages I and II: descriptive, retrospective study

Aliona Danila^{1*}

¹*Discipline of hematology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 20.02.2018

Accepted for publication on: 25.09.2018

Corresponding author:

Aliona Danila, PhD fellow

Discipline of hematology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
30, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025
e-mail: danila.aliona@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În 10-15% din cazuri de limfom Hodgkin în stadiile locale (I și II), după obținerea remisiunilor complete, se dezvoltă recidive. Rezultatele tratamentului recidivelor LH rămân nesatisfăcătoare și sunt puțin studiate.

Ipoteza de cercetare

Dezvoltarea recidivelor la pacienții cu LH influențează negativ asupra duratei vieții și prognosticul, deseori, este nefavorabil.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Cel mai frecvent, recidivele limfomului Hodgkin s-au dezvoltat la persoanele cu vârsta de 18-40 ani (69%), preponderent, la femei (60%). Au predominat recidivele tardive (78%). Cea mai înaltă eficacitate a tratamentului recăderilor LH a demonstrat-o programul de polichimioterapie ABVD, remisiuni complete fiind obținute în 68,0% de cazuri.

What is not known yet, about the topic

In 10-15% of cases of Hodgkin's lymphoma in local stages (I and II), after complete remission, relapses develop. The results of treatment of HL relapses remain unsatisfactory and are poorly studied.

Research hypothesis

The development of relapses in patients with HL adversely affects the life span and the prognosis is often unfavorable.

Article's added novelty on this scientific topic

Most frequently, recurrences of Hodgkin's lymphoma developed in people aged 18-40 years (69%), predominantly in women (60%). Tardive relapses prevailed (78%). The highest treatment efficacy of relapsed HL was proven in ABVD polychemotherapy, complete remission being achieved in 68.0% of cases.

Rezumat

Introducere. Deși eficacitatea tratamentului LH este înaltă, la aproximativ 10-15% din pacienții cu LH în stadii locale, după obținerea remisiunilor complete, mai devreme sau mai târziu, se pot dezvolta recidive care influențează negativ prognosticul și speranța la viață.

Material și metode. Studiu retrospectiv, descriptiv. Datele clinice, hematologice și rezultatele tratamentului au fost

Abstract

Introduction. Although the treatment effectiveness of HL is high, approximately 10-15% of patients with HL in local stages, after complete remission, either earlier or later may develop relapses that negatively influence the prognosis and life expectancy.

Material and methods. Retrospective, descriptive study. Clinical, haematological and treatment outcomes were studied

studiate la 72 pacienți cu recidive ale LH, diagnosticați, inițial, cu stadiile I și II, cu remisiuni complete, obținute după terapia de primă linie. Diagnosticul de LH a fost confirmat morfologic, conform Clasificării Internaționale Histologice și Citologice a Patologiilor Tumorale ale Țesutului Hematopoietic și Limfatic, propusă în anul 2008 și revizuită în anul 2016 de OMS. Stadiul clinic a fost determinat conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. Tratamentul a constat din 6-8 cicluri de polichimioterapie după schemele ABVD (doxorubicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină) la 28 de pacienți; CVPP (cyclophosphamidă, vinblastină, prednisolon, procarbazină) – la 27 de bolnavi. În 17 cazuri, a fost aplicat un tratament combinat (polichimioterapie cu radioterapie). Statistică descriptivă.

Rezultate. Recăderile la pacienții cu remisiuni complete ale LH, diagnosticați, inițial, în stadiul I și II, au avut loc mai frecvent la persoanele cu vârsta de 18-40 de ani (69%). Au predominat recidivele tardive (78%). Eficacitatea tratamentului recidivelor a fost joasă, remisiunile complete au constituit doar 54,2%. Programul de tratament cu o eficacitate mai înaltă a fost polichimioterapia după schema ABVD. Remisiunile complete au fost obținute, în acest caz, la 68% dintre pacienți. Supraviețuirea fără recidive la pacienții cu remisiuni complete peste 2 și 5 ani a fost de 90% și 80%, respectiv.

Concluzii. Tratamentul recăderilor limfomului Hodgkin în stadiu I-II după remisiune completă rămâne a fi slab eficient (54,2-68%), iar speranța la viață la 5 ani este de 80%.

Cuvinte cheie: limfom Hodgkin, recăderi, tratament.

Introducere

Limfomul Hodgkin (LH) este o tumoare care se dezvoltă din țesutul limfoid. Această maladie afectează persoanele de orice vârstă, iar curba incidenței are 2 apogeuri. Primul apogeu are loc la vârsta de la 15 ani până la 25 de ani, apoi, după o scădere semnificativă, curba începe să crească după 50 ani [1].

În ultimii 20-30 de ani s-au îmbunătățit considerabil rezultatele tratamentului la bolnavii cu LH datorită implementării și elaborării programelor contemporane de terapie. Optimizarea și standardizarea chimioterapiei au contribuit la obținerea unui procent înalt, de până la 95% de remisiuni complete în stadiile locale ale LH. Supraviețuirea de peste 10 ani la pacienții în stadiile I și II cu remisiuni complete constituie 90% și mai mult [2, 3].

Deși eficacitatea tratamentului în stadiile I și II este înaltă, la aproximativ 10-15% dintre pacienții cu LH în stadiile locale, după obținerea remisiunilor complete se dezvoltă recidive [4-7]. Prognosticul la pacienții cu recăderi deseori este nefavorabil, cu reducerea semnificativă a speranței de viață.

Recidivele LH prezintă o problemă destul de importantă atât în plan de diagnostic, cât și de tratament. O problemă actuală este și determinarea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor, care vor contribui la individualizarea tratamentului.

În prezent, pentru stadiile I și II ale LH, există o tendință de a micșora intensitatea polichimioterapiei și radioterapiei pentru a evita consecințele negative atât în perioada precoce, cât și cea tardivă [8]. Deci, sarcina principală este ca tratamentul

in 72 patients with HL relapses, initially diagnosed with stages I and II, with complete remission after the first-line therapy. The HL diagnosis was morphologically confirmed, according to the International Histological and Cytological Classification of Tumor Pathology of Hematopoietic and Lymphatic Tissue, proposed in 2008 and revised in 2016 by the WHO. The clinical stage was determined according to the International Clinical Classification, adopted in Ann-Arbor (USA) in 1971. The treatment consisted of 6-8 cycles of polychemotherapy according to ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) regimens in 28 patients; CVPP (cyclophosphamide, vinblastine, prednisolone, procarbazine) – in 27 patients. In 17 cases, a combined treatment (polychemotherapy with radiotherapy) was applied. Descriptive statistics.

Results. Relapses in patients with complete remission of HL, initially diagnosed in stages I and II, occurred more frequently in subjects aged 18-40 years (69%). Late relapses prevailed (78%). The efficacy of relapse treatment was low, complete remission accounting for only 54.2%. The ABVD polychemotherapy was the treatment with a higher efficacy. Complete remission was obtained in 68% of patients. The relapse-free survival in patients with complete remission over 2 and 5 years was 90% and 80%, respectively.

Conclusions. Treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma in stages I-II after complete remission remains poorly effective (54.2%-68.0%) and life expectancy over 5 years is 80%.

Key words: Hodgkin's lymphoma, relapses, treatment.

Introduction

Hodgkin's lymphoma (HL) is a tumor that develops from lymphoid tissue. This disease affects people of all ages, and the incidence curve has two peaks. The first peak occurs in people between 15 and 25 years old, then, after a significant decline the curve starts to increase after 50 years [1].

In the last 20-30 years the treatment outcomes of patients with HL have considerably improved due to the implementation and development of contemporary therapy regimens. Optimization and standardization of chemotherapy have helped to achieve a high percentage of up to 95% of complete remission of HL in local stages. The survival over 10 years in the first and second-stage patients with complete remission is 90% and more [2, 3].

Although the treatment efficacy in stages I and II is high, approximately 10-15% of patients with HL in the local stages, after complete remission develop relapses [4-7]. The prognosis in patients with relapses is often unfavorable, with a significant reduction in life expectancy.

The relapsed HL poses a significant problem both in diagnosis and treatment. The determination of relapse risk factors is a current problem since it will also help to individualize the treatment.

Currently, for HL stages I and II, there is a tendency to decrease the intensity of polychemotherapy and radiotherapy to avoid negative consequences both in the early and late stages [8]. Therefore, the primary task is that the treatment perfor-

efectuat să posede o eficacitate maximă, cu o toxicitate minimă [9]. Astfel, alegerea tacticii de tratament va fi în funcție de prezența sau lipsa factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor.

Pacienții cu factori de prognostic nefavorabil vor necesita un tratament mai intensiv, comparativ cu ceilalți.

În tratamentul recidivelor de LH, în ultimii ani, se utilizează programe de terapie intensivă ca BEACOPP escaladat (cyclophosphamidă, etoposidă, procarbazine, vincristină, bleomicină, prednisolon) și altele [10, 11]. În cazurile de recăderi a LH, se face accent pe doze mari de chimioterapie, cu autotransplant sau alotransplant al măduvei oaselor [12, 13]. Însă, autotransplantul și alotransplantul de măduvă osoasă nu este disponibil și accesibil în toate cazurile din varia motive. Din aceste considerente, studierea rezultatelor diferitor metode de tratament va contribui, probabil, la optimizarea și individualizarea terapiei pacienților cu LH recidivant.

Material și metode

Design-ul studiului este unul de tip retrospectiv, descriptiv. Au fost studiate aspectele clinice și rezultatele tratamentului la 72 de pacienți cu recăderi ale LH, diagnosticați, inițial, cu stadiile I și II, cu remisiuni complete, obținute după finalizarea terapiei de primă linie.

Protocolul de cercetare a obținut avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării (proces-verbal nr. 34 din 19.06.2014).

Criteriile de includere în studiu au fost:

- vârsta pacientului ≥ 18 ani;
- bolnavi cu recăderi sau avansare a LH, diagnosticați, inițial, în stadiile I și II, cu remisiuni complete, obținute după finalizarea terapiei de primă linie;
- statutul de performanță ≤ 2 puncte pe scara ECO G/OMS;
- pacienți eligibili pentru tratamentul cu polichimioterapie și în combinație cu radioterapie;
- existența datelor monitorizării în dinamică.

Criterii de excludere din studiu au fost:

- lipsa datelor care confirmă cu certitudine diagnosticul de LH;
- statutul de performanță > 2 puncte pe scara ECOG/OMS;
- pierderea posibilității monitorizării în dinamică a cazului.

Parametrii înregistrați ai studiului au fost: sexul, vârsta, stadiul bolii, cazul de răspuns complet (remisiune completă), parțial (remisiune parțială) sau de boală stabilă (stabilizarea procesului tumoral), cazul de boală progresivă (tratament fără efect), durata monitorizării și cazurile de deces.

Din registrele medicale, au fost colectate datele retrospective ale pacienților care au îndeplinit criteriile de includere în perioada 01.11.2013-31.10.2017. În total, au fost documentate 72 de cazuri. Diagnosticul, tratamentul și evidența pacienților incluși în studiu au fost efectuate în Centrul Hematologic și Centrul Consultativ Diagnostic al Institutului Oncologic. Datele au fost colectate din fișele de ambulator și foile de observație ale pacienților din staționar. Diagnosticul, în toate cazurile, a fost confirmat morfologic conform Clasificării Internaționale Histologice și Citologice a Patologiilor Tumorale ale Țesutului Hematopoietic și Limfatic, propusă în 2008 și revizuită în anul

med should have maximum efficacy with minimal toxicity [9]. Thus, the choice of treatment tactics will depend on the presence or absence of relapse risk factors.

Patients with unfavorable prognostic factors will require more intensive treatment than others. Intensive care programs such as Escalated BEACOPP (cyclophosphamide, etoposide, procarbazine, vincristine, bleomycin, prednisolone) and others [10, 11] have been used in recent years in the treatment of relapsed HL. In cases of relapsed HL, high doses of chemotherapy, bone marrow autotransplant or allotransplant are used [12, 13]. However, bone marrow autotransplant and allotransplant are not available and accessible in all cases for various reasons. For these reasons, studying the results of different treatment methods will probably help optimize and individualize the therapy in patients with relapsed HL.

Material and methods

The study design is retrospective, descriptive. Clinical aspects and treatment outcomes were studied in 72 patients with relapsed HL, initially diagnosed with stages I and II, with complete remission after the first-line therapy.

The Research Protocol has obtained the positive opinion of the Research Ethics Committee (Minutes no. 34 of 19.06.2014).

The inclusion criteria in the study were:

- patient age ≥ 18 years;
- patients with relapsed or progressive HL, initially diagnosed in stages I and II with complete remission after the first-line therapy;
- ECO G/WHO performance status ≤ 2 ;
- patients eligible for polychemotherapy combined with radiotherapy;
- available follow-up data.

Exclusion criteria from the study were:

- lack of data confirming the diagnosis of HL;
- ECOG / WHO performance status > 2 ;
- lack of available follow-up data.

The parameters recorded in the study were: sex, age, stage of disease, complete response (complete remission), partial response (partial remission) or stable disease (tumor process stabilization), progressive illness (lack of treatment effect), follow-up and deaths.

From the medical records, the retrospective data of patients who met the inclusion criteria within 01.11.2013 and 31.10.2017 were collected. Overall, 72 cases have been documented. The diagnosis, treatment and follow-up of the patients included in the study were performed in the Hematologic Center and Diagnostic Consulting Center of the Oncological Institute. The data were collected from out-patient and in-patient medical records and medical forms. The diagnosis in all cases was morphologically confirmed according to the International Histological and Cytological Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphatic Tissue, proposed in 2008 and revised by WHO in 2016 [14-16]. For this purpose, histological and immunohistochemical methods were used as well as monoclonal antibodies (CD15, CD30) of the material obtained in the biopsy of enlarged lymph nodes, other organs or tissues.

2016 de OMS [14–16]. În acest scop, au fost folosite metode histologice și imunohistochimice, cu utilizarea de anticorpi monoclonali (CD15, CD30) ale materialului obținut la biopsia ganglionilor limfatici măriți, altui organ sau țesut.

Gradul de răspândire al procesului tumoral al recidivelor de LH (stadiul clinic) a fost determinat conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. Pentru determinarea gradului de răspândire a recidivelor LH, au fost utilizate: examenul fizic, radiologic, ultrasonografie, tomografia computerizată, trepanobiopsia osului iliac etc.

Tratamentul a constat din 6-8 cicluri de polichimioterapie după schemele ABVD (doxorubicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină) la 28 de pacienți, CVPP (cyclophosphamidă, vinblastină, prednisolon, procarbazină) – la 27 de bolnavi. În 17 cazuri, a fost aplicat un tratament combinat (polichimioterapie + radioterapie). Schema de tratament ABVD a fost aplicată la pacienții cu recăderi tardive, la care, inițial, remisiunea completă a fost obținută după utilizarea schemei respective de polichimioterapie, sau cu recidive precoce, apărute după aplicarea schemei CVLP, sau în cazul pacienților, la care remisiunea completă a fost obținută după aplicarea altor scheme de polichimioterapie.

Schema CVLP a fost administrată la pacienții cu recidive tardive, la care remisiunea completă a fost obținută tot după această schemă de polichimioterapie, sau în cazul recidivelor precoce, apărute după aplicarea schemei ABVD.

Tratamentul combinat a fost efectuat în cazurile când au rămas focare reziduale după polichimioterapie, fiind aplicată radioterapia (RT).

Statistică descriptivă. Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative.

Rezultate

Mai mult de jumătate dintre pacienții cu recăderi ale LH, diagnosticat, inițial, în stadiul I-II și cu remisiune completă după prima linie de tratament, au avut vârsta de 18-40 de ani. Frecvența recidivelor a fost mai înaltă la femei (57%) decât la bărbați (43%) (Tabelul 1).

La majoritatea pacienților (78%) au fost înregistrate recidive tardive. Recidive precoce au fost diagnosticate doar în 22% din cazuri (Tabelul 2). Atât în cazul recidivelor precoce, cât și celor tardive, a predominat avansarea procesului tumoral (44% și 62%, respectiv). Recidivele locale au fost constatate la 15 (20,8%) bolnavi. Recăderi locale și avansarea LH au avut loc în 15 (21%) cazuri (Tabelul 2).

The degree of tumour spread of relapsed HL (clinical stage) was determined according to the International Clinical Classification adopted in Ann-Arbor (USA) in 1971. To determine the extent of relapsed HL, the following examination methods have been used: physical examination, radiography, ultrasonography, computed tomography, iliac bone trepanbiopsy etc.

The treatment consisted of 6-8 cycles of polychemotherapy based on ABVD regimens (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) in 28 patients, CVPP (cyclophosphamide, vinblastine, prednisolone, procarbazine) in 27 patients. In 17 cases, combined treatment (polychemotherapy + radiotherapy) was applied. The ABVD treatment regimen was applied to patients with late relapses, who initially had complete remission after using the above mentioned polychemotherapy regimen or with early relapses that occurred after the CVLP regimen, or in the case of patients whose full remission was obtained after the application of other polychemotherapy regimens.

The CVLP regimen was administered to patients with late recurrences, in whom complete remission was also obtained after this polychemotherapy regimen, or in the case of early recurrences following the application of the ABVD regimen.

The combined treatment was performed in cases where residual foci after polychemotherapy remained, radiotherapy (RT) being applied as well. Descriptive statistics. The data are presented as absolute and relative values.

Results

More than half of patients with relapsed HL, initially diagnosed in stages I-II and with complete remission after the first line of treatment, were 18-40 years old. The recurrence frequency was higher in females (57%) than in males (43%) (Table 1).

Late recurrences were reported in most patients (78%). Early recurrences were only diagnosed in 22% of cases (Table 2). Tumor progression prevailed in both early and late recurrences (44% and 62%, respectively). Local recurrences were found in 15 (20.8%) patients. Local remission and progression of HL occurred in 15 (21%) cases (Table 2).

Most recurrences (86%) were diagnosed in patients with nodular sclerosis HL. In the mixed-cellularity HL, relapses developed in 8 (11%) patients. In patients with lymphocyte predominant HL, recurrence was found in only 2 (3%) cases.

The staging of recurrences was performed according to

Tabelul 1. Distribuția pacienților cu recăderi ale LH în funcție de vârstă și sex.

Table 1. Distribution of patients with recurrence of HL according to age and gender.

Categorii de vârstă Age groups	Total pacienți, n (%) Total patients, n (%)	Repartizarea pe sexe / gender repartition	
		Bărbați / men	Femei / women
18–40 ani / years old	50 (69%)	20 (40%)	30 (60%)
41–60 ani / years old	20 (28%)	9 (45%)	11 (55%)
>60 ani / years old	2 (3%)	2 (100%)	0 (0%)
Total	72 (100%)	31 (43%)	41 (57%)

Tabelul 2. Distribuția pacienților cu recăderi în funcție de perioada apariției și caracterul lor.
Table 2. Distribution of patients with relapses depending on the occurrence period and character.

Perioada apariției recăderilor <i>Relapse occurrence</i>	Total	Caracterul recidivei / <i>relapse character</i>		
		Locală, n (%) <i>Local, n (%)</i>	Locală cu avansare, n (%) <i>Local with progression, n (%)</i>	Avansare, n (%) <i>Progression, n (%)</i>
Precoce (≤ 12 luni) <i>Early (≤ 12 months)</i>	16 (22%)	4 (25%)	5 (31%)	7 (44%)
Tardivă (> 12 luni) <i>Late (> 12 months)</i>	56 (78%)	11 (20%)	10 (18%)	35 (62%)

Tabelul 3. Distribuția pacienților cu recăderi ale LH în funcție de stadiul clinic conform Clasificării Clinice Internaționale (Ann-Arbor, 1971).

Table 3. Distribution of patients with HL relapses depending on the clinical stage according to the International Clinical Classification (Ann-Arbor, 1971).

Stadiul clinic <i>Clinical stage</i>	Pacienți, n (%) <i>Patients, n (%)</i>
I	23 (32%)
II	22 (31%)
III	6 (8%)
IV	21 (29%)

Tabelul 4. Rezultatele imediate ale terapiei pacienților cu recăderi ale LH în funcție de metoda de tratament.
Table 4. Immediate treatment results in patients with relapsed HL depending on the treatment method.

Metoda de tratament <i>Treatment method</i>	Remisiune completă, n (%) <i>Complete remission, n (%)</i>	Remisiune parțială, n (%) <i>Partial remission, n (%)</i>	Fără efect, n (%) <i>Lack of effect, n (%)</i>
ABVD	19 (68%)	2 (7%)	7 (25%)
CVPP	14 (52%)	5 (18%)	8 (30%)
PChT + RT	6 (35%)	6 (35%)	5 (30%)

Notă: ABVD – doxorubicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină; CVPP – ciclofosamidă, vinblastină, prednisolon, procarbazine; PChT + RT – polichimioterapie + radioterapie.

Note: ABVD – doxorubicine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine; CVPP – cyclophosphamide, vinblastine, prednisolone, procarbazine; PCT + RT – polychemotherapy + radiotherapy.

Majoritatea recidivelor (86%) au fost diagnosticate la pacienții cu LH varianta scleroză nodulară. În varianta mixt-celulară a LH, recidive s-au dezvoltat la 8 (11%) pacienți. La bolnavii cu varianta cu predominare limfoidă a LH, recidive au fost constatate doar în 2 (3%) cazuri.

Stadializarea recidivelor a fost efectuată conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. Astfel, stadiul I a fost constatat la 23 (32%) de bolnavi, stadiul II – la 22 (31%) de pacienți, stadiul III – la 6 (8%) pacienți și stadiul IV – în 21 (29%) de cazuri.

Analiza rezultatelor imediate ale tratamentului recidivelor la pacienții cu stadiul I și II ale LH, în funcție de metoda de tratament, a arătat că eficacitatea curativă generală a fost de 72%. Remisiuni complete au fost obținute doar la puțin mai mult de jumătate dintre pacienți (54%). Procentul remisiunilor complete a fost mai înalt în cazurile de utilizare a polichimioterapiei după schema ABVD (68%), spre deosebire de CVPP (52%). Polichimioterapia ABVD este considerată a fi o schemă mai intensă. Remisiunile complete după tratamentul

the International Clinical Classification adopted in Ann-Arbor (USA) in 1971. Thus, stage I was found in 23 (32%) patients, stage II – in 22 (31%) patients, stage III – in 6 (8%) patients and stage IV – in 21 (29%) of cases.

The analysis of the immediate results of relapse treatment in patients with HL stages I and II, according to the treatment method, showed that the overall therapeutic efficacy was 72%. Complete remission was obtained in just over half of the patients (54%). The percentage of complete remission was higher in cases of the ABVD polychemotherapy (68%), as opposed to CVPP (52%). The ABVD polychemotherapy is considered to be a more intense regimen. Complete remission after combined chemotherapy and radiotherapy was 35% (Table 4). Radiotherapy was applied in the regions of residual tumors after polychemotherapy; however, not in a high percentage (35.3%), it contributed to complete remission.

The analysis of the treatment outcomes in patients with relapsed HL, initially diagnosed with stages I and II, according to the relapse status, found that the overall efficacy was higher

Tabelul 5. Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recidive ale LH în funcție de stadiul recidivei.
Table 5. Immediate treatment results in patients with relapsed HL depending on the relapse stage.

Stadiul clinic Clinical stage	Remisiune completă, n (%) Complete remission, n (%)	Remisiune parțială, n (%) Partial remission, n (%)	Fără efect, n (%) Lack of effect, n (%)
I	14 (61%)	2 (9%)	7 (30%)
II	13 (59%)	2 (9%)	7 (32%)
III	3 (50%)	2 (33%)	1 (17%)
IV	9 (43%)	7 (33%)	5 (24%)

Tabelul 6. Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recăderi ale LH în funcție de vârstă.
Table 6. Immediate treatment results in patients with relapsed HL depending on age.

Grupe de vârstă Age groups	Remisiune completă, n (%) Complete remission, n (%)	Remisiune parțială, n (%) Partial remission, n (%)	Fără efect, n (%) Lack of effect, n (%)
21-40	25 (50%)	11 (22%)	14 (28%)
41-60	12 (60%)	2 (10%)	6 (30%)
>60	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

combinat chimio-radioterapeutic au constituit 35% (Tabelul 4). Radioterapia a fost aplicată în regiunile tumorilor reziduale după polichimioterapie; totuși, la un procent nu mare (35,3%), dar a contribuit la obținerea remisiunilor complete.

Analiza rezultatelor tratamentului recidivelor pacienților cu LH, diagnosticăți, inițial, cu stadiile I și II, în funcție de stadiul recidivelor, a constatat că eficacitatea generală a fost mai înaltă în stadiul I și II (60,9% și 59,1%), cu descreștere treptată în stadiul IV (42,9%).

Remisiunile complete la pacienții cu recidive stadiul I au fost înregistrate în 60,9% din cazuri, spre deosebire de bolnavii cu stadiul IV, la care remisiunile complete au fost obținute doar în 42,9% din cazuri (Tabelul 5).

Studiul rezultatelor tratamentului recidivelor LH în funcție de vârstă a aratat că rata remisiunilor complete obținute a fost puțin mai înaltă în grupul de vârstă 41-60 de ani, față de pacienții cu vârsta între 18-40 de ani (60,0% și 50,0%, respectiv) (Tabelul 6). La vârsta de peste 60 de ani, au fost doar doi bolnavi și la ambii au fost obținute remisiuni complete. Însă, din cauza numărului mic de pacienți, nu este posibil de emis concluzii veridice.

Supraviețuirea fără recidive peste 2 și 5 ani la pacienții cu remisiuni complete a fost de 90,3% și 77,9%, respectiv. Aceste date ne arată că în cazurile de obținere a remisiunilor complete la pacienții cu recăderi, acestea pot fi de lungă durată și într-un procent destul de înalt (77,8%) – chiar vindecare. Astfel, în cazurile de recăderi ale LH, este necesar de intensificat tratamentul cu scheme de polichimioterapie mai agresive, pentru a obține remisiuni complete. Aceasta se referă, îndeosebi, la persoanele tinere (18-40 ani), la care recăderile au fost mai frecvente și rezultatele tratamentului au fost cu o eficacitate mai joasă.

Discuții

Limfomul Hodgkin prezintă o neoplazie limfoproliferativă, cu potențial înalt de vindecare, caracterizată printr-o varietate de caracteristici morfologice, manifestări clinice și diferit răs-

in stages I and II (60.9% and 59.1%), with gradual decrease in stage IV (42.9%). Complete remission in patients with relapses at stage I was recorded in 60.9% of cases, unlike stage IV patients, in whom complete remission was obtained in only 42.9% of cases (Table 5).

The study of the treatment results of relapsed HL by age showed that the complete remission rate was slightly higher in the age group 41-60 years compared to patients aged 18-40 years (60.0% and 50.0%, respectively) (Table 6). At the age of 60, there were only two patients, and both had complete remission. However, because of the small number of patients, it is not possible to make accurate conclusions.

The relapse-free survival over 2 and 5 years in patients with complete remission was 90.3% and 77.9%, respectively. These data show that in cases of complete remission in patients with relapses, these may be long-lasting and in a fairly high percentage (77.8%) – even recovery. Thus, in cases of relapsed HL, it is necessary to intensify the treatment with more aggressive polychemotherapeutic regimens, in order to achieve complete remission. This refers, in particular, to young people (18-40 years), where the relapses were more frequent and the treatment outcomes were less effective.

Discussion

Hodgkin's lymphoma presents a lymphoproliferative neoplasm with a high 7 recovery potential, characterized by a variety of morphological features, clinical manifestations and different responses to treatment [1, 17, 18]. At present, HL is classified as two distinct disease entities: NLPHL – nodular lymphocytic predominant HL and CHL – classical HL [19, 20]. In fact, these 2 histological subtypes have different clinical presentations, age distributions and prognoses.

The treatment outcomes have shown that people aged 18-40 years have a less favorable prognosis. In the western countries, this disease accounts for 11% of lymphomas and has a peak distribution in young people (25-35 years) who are able to work [21, 22].

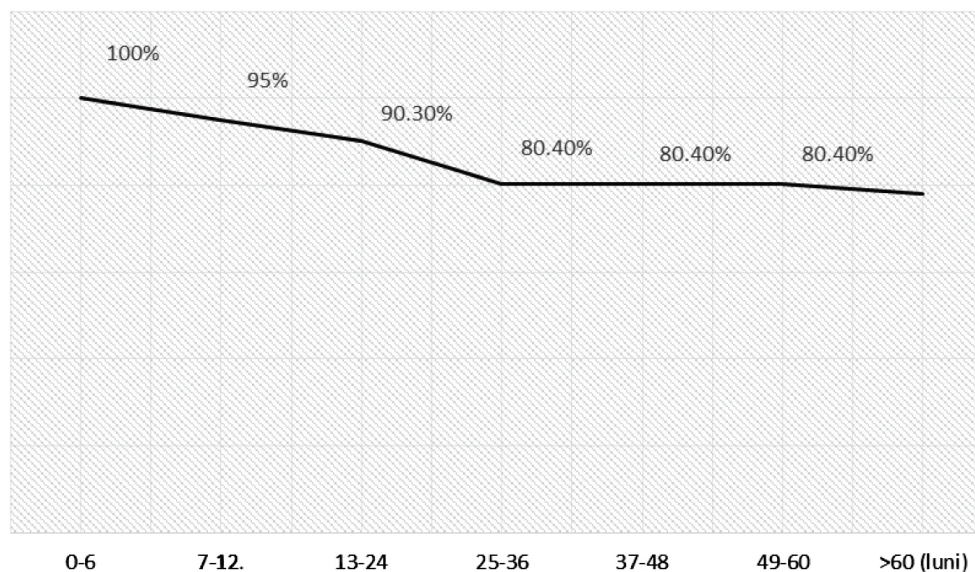


Fig. 1 Rata de supraviețuire la 60 de luni a pacienților cu remisiune completă după prima recădere.

Fig. 1 The survival rate over 60 months in patients with complete remission after the first relapse.

puns la tratament [1, 17, 18]. În prezent, LH este clasificat ca două entități distincte ale bolii: NLPHL – LH nodular cu predominare limfocitară și CHL – LH clasic [19, 20]. De fapt, aceste 2 subtipuri histologice au diferite prezentări clinice, distribuții de vârstă și prognoze.

Rezultatele tratamentului au arătat că persoanele cu vârsta de 18-40 ani prezintă un grup cu un prognostic mai puțin favorabil. În țările occidentale, această maladie ocupă 11% din limfoame și are o distribuție cu un apogeu la persoanele tinere (25-35 de ani), apte de muncă [21, 22].

În studiul efectuat s-a constatat că recăderile care s-au dezvoltat la pacienții cu LH diagnosticați, inițial, în stadiile I și II cu remisiuni complete, au avut loc, mai frecvent, la persoanele cu vârsta de 18-40 de ani. Această vârstă, așadar, prezintă un factor de risc de dezvoltare a recăderilor. Mai frecvent, recidivele s-au dezvoltat la pacienții cu varianta scleroză nodulară a formei clasice a LH și rar – în formele mixt-celulară și depleție limfoidă, ceea ce a fost evidențiat în studiul nostru.

Recidivele LH prezintă o problemă destul de importantă și în plan de tratament. În literatură nu sunt elucidate rezultatele tratamentului recidivelor care au apărut la pacienții cu stadiile locale I și II ale LH. În majoritatea lucrărilor, sunt incluși nu doar pacienții cu recăderi ale LH, dar și bolnavii cu formele refractare ale maladii, formând un singur grup de studiu [23, 24]. De obicei, sunt analizate toate stadiile împreună sau, mai frecvent, doar stadiile generalizate [25, 26].

Se poate de menționat că eficacitatea tratamentului a fost în funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral, vârstă și schema de PChT care a fost aplicată. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în stadiile locale ale recăderilor, la pacienții cu vârsta de 41-60 de ani și după aplicarea PChT conform schemei ABVD.

E de menționat că, indiferent de metoda de tratament, de vârstă pacienților sau de gradul de răspândire al procesului

The study allowed to find that relapsed HL, developed in patients with initially diagnosed stages I and II with complete remission, occurred more frequently in subjects aged 18-40 years. Therefore, this age presents a risk factor for the development of relapses. More frequently, recurrences have developed in patients with nodular sclerosis of classical HL and rarely in mixed-cellularity and lymphoid depletion forms, as highlighted in our study.

The relapsed HL is a rather important problem in treatment. The literature does not elucidate the treatment results of relapses in patients with HL, local stages I and II. In most literature, not only patients with relapsed HL, but also patients with refractory HL are included, forming a single study group [23, 24]. Typically, all stages are analyzed together, or, more commonly, only generalized stages [25, 26].

It can be noted that the treatment efficacy was based on the degree of spread of the tumor process, the age and the applied polychemotherapy regimen. The treatment efficacy was higher in local relapses, in patients aged 41-60 years and after polychemotherapy administration according to the ABVD regimen.

It should be highlighted that regardless of the treatment method, the patients age or the degree of spread of the tumor process, the treatment efficacy was low. Complete remission was achieved only in 54.2% of cases, unlike primary patients, where complete remission can be achieved in 90-95% [2, 3].

The relapse-free survival over 2 and 5 years after treatment in patients with relapses and complete remission accounted for 90.3% and 80.4%, respectively. These data indicate that there is a need for an intensified treatment in cases of relapsed HL, as achieving complete remission contributes to the recovery of these patients.

Finally, we believe that the strong point of the current study is that the 18-40 year-old patients are at increased risk for

tumoral, eficacitatea tratamentului a fost joasă. Remisiuni complete au fost obținute doar în 54,2% din cazuri, spre deosebire de pacienții primari, la care remisiunea completă se poate obține în 90-95% [2, 3].

Supraviețuirea fără recidive peste 2 și 5 ani după tratamentul efectuat la pacienții cu recăderi și remisiuni complete a constituit, respectiv, 90,3% și 80,4%. Aceste date ne indică la necesitatea intensificării tratamentului în cazurile de recăderi ale LH, deoarece obținerea remisiunilor complete contribuie la vindecarea acestor pacienți.

În cele din urmă, considerăm că punctele forte ale studiului prezent sunt constatarea faptului, că grupul de pacienți cu vârsta 18-40 de ani prezintă un risc sporit pentru dezvoltarea recăderilor LH, comparativ cu alte vârste. De asemenea, s-a constatat că cea mai optimală schemă de polichimioterapie s-a dovedit a fi ABVD.

Din punctele slabe ale studiului menționăm caracterul lui retrospectiv, eșantionul relativ mic de pacienți, lipsa posibilității de folosire a tratamentului cu doze mari de chimioterapeutice și cel de autotransplant în Republica Moldova.

Concluzii

- 1) Recăderile la pacienții cu remisiuni complete ale LH, diagnosticate inițial, în stadiul I și II, au avut loc mai frecvent la persoanele cu vârsta de 18-40 de ani (69%). Au predominat recidivele tardive (78%).
- 2) Eficacitatea tratamentului recidivelor a fost joasă, remisiunile complete au constituit doar 54,2%.
- 3) Programul de tratament cu o eficacitate mai înaltă a fost polichimioterapia după schema ABVD. Remisiunile complete au fost obținute, în acest caz, la 68% dintre pacienți.
- 4) Supraviețuirea fără recidive la pacienții cu remisiuni complete peste 2 și 5 ani a fost de 90% și 80%, respectiv.

Referințe / references

1. Swerdlow S., Campo E., Harris N., Pileri S., Stein H., Thiele J., Vardiman J. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. IARC Press. Lyon, 2008.
2. Campo E., Swerdlow S., Harris N. *et al.* The 2008 WHO Classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concept and practical applications. *Blood*, 2011; 117: 5019-5032.
3. Swerdlow S., Campo E., Pileri S. *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016; 127 (20): 2375-2390.
4. Demina E. Limfogranulematoz. Klinicheskaya oncogematologiya. Ed: Volkova M., Meditsina, 2001; 314-315 [publication in Russian].
5. Cavali F. Hodgkin's disease: treatment of relapsed disease. 2014; annonc.oxfordjournals.org/content/13/suppl_4/159.full.pdf
6. Plotnikova A. Pervichno-refraktornie formi i retsidivy limfomy Hodgkina. Avtoreferat dissertatsii kand. med. nauk, 2012 [publication in Russian].
7. Yuen A., Homing S. Hodgkin's disease: management of first relapse. *Oncology*, 1996; 10: 2.
8. Canellos G., Mauch Peter M. Treatment of relapse of classical Hodgkin lymphoma after initial chemotherapy. <http://www.update.com/contents/treatment-of-relapse-of-classical-hodgkin-lymphoma-after-initial-chemotherapy>, 2011.
9. Dryver E., Jernstrom H., Tompkins K. *et al.* Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *British Journal of Cancer*, 2003; 89: 482-486.
10. Specht L., Gray R., Clarke M., Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomised trials involving 3888 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16: 830.
11. Meyer R., Hoppe R. Point/counterpoint: early-stage Hodgkin lymphoma and the role of radiation therapy. *Hematology*, 2012; 1: 313-321.
12. Radford J. Early stage Hodgkin lymphoma. *Hematol. Oncol.*, 2015; 33: 84-86.

developing relapsed HL compared to other ages. It has also been found that ABVD has shown to be the most optimal polychemotherapy regimen.

The retrospective character of the study is one of the weak points, as well as the relatively small sample of patients, impossibility to use high-dose chemotherapy and autotransplant treatment in the Republic of Moldova.

Conclusions

- 1) Relapses in patients with complete remission of HL, initially diagnosed in stages I and II, occurred more frequently in subjects aged 18-40 years (69%). Tardive relapses prevailed (78%).
- 2) The treatment efficacy of relapses was low, complete remission accounting for only 54.2%.
- 3) The ABVD polychemotherapy had a higher treatment efficacy, complete remission being achieved in 68% of patients.
- 4) Relapse-free survival in patients with complete remission over 2 and 5 years was 90% and 80%, respectively.

13. Gaudio F, Giordano A, Pavone V. *et al.* Outcome of very late relapse in patients with Hodgkin's lymphomas. *Advances in Hematology*, 2011; 6.
14. Demina E. Sovremennoe lechenie limfomi Hodgkina limfogranulematoza. <http://ykol.ru/medic/article-14210> [publication in Russian].
15. Gillis B. Current and emerging strategies for managing relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. www.onclive.com/publication/obth/2012/october-2012.
16. Sureda A, Canals C, Reyers A. *et al.* Allogenic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-AZZO study – a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Limfomas / Transplante de Medula Osea (GES/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 2012; 97; 2: 310-317.
17. Blohina N, Perevodchikova N. Himioterapia opuholevih zabol-evaniy. *Meditsina*, 1984. 303 p. [publication in Russian].
18. Tolmacheva N, Korjov V. Roly immunokorregiruiushey terapii v kompleksnom lechenii limfogranulematoza. Syezd onkologov stran SNG. Materiali syezda, chasty I, 1996; pp. 148-149. [publication in Russian].
19. Mani H, Jaffe E. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin. Lymphoma Myeloma*, 2009; 9: 206-216.
20. Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat. Rev. Cancer*, 2009; 9: 15-27.
21. Bleyer A, Viny A, Barr R. Cancer in 15 to 29 year-old by primary site. *Oncologist*, 2006; 11 (6), 590-601.
22. Volkova M. Klinicheskaya oncogematologiya. Rukovodstvo dlya vrachey, 2-e izd. [Clinical oncology manual for medical practitioners 2nd ed.]. *Meditsina*, 2007; 679-680. [publication in Russian].
23. Brusamolino E, Carella A. Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma: facts and perspectives. *Haematol*, 2007; 92 (1): 6-10.
24. Kuruville J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2001; 117 (16): 4208-4217.
25. Advani R. Optimal therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *ASH Education book*, 2001; pp. 310-316.
26. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339 (21): 1506-1514.