

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Cu titlu de manuscris
CZU: 616-006.442-039.35(043.2)

GOLUB ALIONA

**CARACTERISTICA RECIDIVELOR LA PACIENȚII CU LIMFOM
HODGKIN STADIILE I ȘI II**

321.10-HEMATOLOGIE ȘI HEMOTRANSFUZIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2023

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei de Hematologie, Departamentul Medicină Internă a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Conducător științific: ROBU Maria, dr.șt.med., conferențiar universitar

Referenți oficiali:

Coliță Andrei, doctor în medicină, conferențiar universitar (România)

Eftodi Victor, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător.

Componența Consiliului Științific Specializat:

Mazur Minodora, președinte, dr. hab. șt. med., profesor universitar.

Samohvalov Elena, secretar științific, dr. șt. med., conferențiar universitar

Ghidirim Nicolae, membru, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Țurea Valentin, membru, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Bulat Iurie, membru, dr. hab. șt. med., profesor cercetător

Susținerea va avea loc la data de 21 iunie, ora 14:00, în ședința Consiliului Științific Specializat D50 321.10-01 din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” din R. Moldova, (MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 165)

Teza de doctor în științe medicale și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a ANACEC(<https://www.anacec.md/>)

Rezumatul a fost expediat la 20 mai 2023

Secretar științific al Consiliului științific,

Samohvalov Elena, dr. șt. med., conferențiar universitar

Conducător științific,

Robu Maria, dr. șt. med., conferențiar universitar

Autor,

Golub Aliona

(©Golub Aliona, 2022)

CUPRINS

Reperete conceptuale ale cercetării.....	4
Actualitatea și importanța problemei abordate.....	4
Metodologia cercetării științifice.....	5
Conținutul tezei	
1. Concepțiile contemporane despre Limfomul Hodgkin.....	7
2. Caracteristica generală a materialului de observație clinică și a metodelor de cercetare.....	8
2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică.....	8
2.2. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor.....	10
2.3. Metode de procesare statistică și analiza rezultatelor obținute.....	10
3. Frecvența, caracterul și factorii de risc de dezvoltare a recidivelor la pacienții cu limfom Hodgkin forma clasică, stadiile locale.....	10
3.1. Caracteristica clinică a pacienților cu LHc, stadiile I-II cu remisiuni complete obținute după prima linie de tratament în funcție de vârsta, gen și tipul LHc.....	10
3.2. Caracteristici clinice ale pacienților cu LHc cu remisiuni complete în funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral, localizarea focarului primar, și dimensiunile tumorii.....	12
3.3. Frecvența recidivelor, caracteristica lor clinică în funcție de vârstă, gen și tipul LHc.....	16
3.4. Frecvența recidivelor în funcție de localizarea focarului primar, stadiul bolii și dimensiunile tumorii.....	17
3.5. Caracterul și perioada apariției recidivelor.....	20
4. Tratamentul recidivelor care s-au dezvoltat la pacienții cu Limfom Hodgkin, stadiile locale cu remisiuni complete, obținute după tratamentul de primă linie.....	21
4.1. Rezultatele imediate ale tratamentului recidivelor apărute la pacienții cu LHc, stadiile locale cu remisiuni complete obținute după tratamentul de I linie în funcție de programul de terapie aplicat, vârstă și stadiul clinic.....	21
4.2. Rezultatele la distanță ale tratamentului pacienților cu recidive ale LHc.....	23
Concluzii generale și recomandări practice.....	25
Bibliografie.....	26
Lista publicațiilor la tema tezei.....	29
Adnotare în (română, rusă și engleză).....	31

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Limfomul Hodgkin (LH) prezintă o tumoare malignă care se dezvoltă din țesutul limfatic. LH este una dintre cele mai frecvente tumori ale țesutului limfoid. Morbiditatea în SUA și țările europene este 2,8 și 2,2-3,58 la 100.000 populație [1, 2] în Federația Rusă – 2,2 [3]. În Africa de Nord și Orientul Mijlociu – 1,45 și în Asia de Est – 1,18 la 100 000 de locuitori [1, 2, 4]. În Republica Moldova morbiditatea constituie 1,47 la 100.000 de locuitori [5]. Frecvența LH este mai înaltă la persoanele cu vârsta de 18-35 de ani, preponderent 25-35 de ani [6, 7]. Dezvoltarea frecventă a LH la o vârstă tânără constituie o importantă problemă social economică [8]. LH este una dintre primele maladii oncologice cu un înalt potențial de vindecare. Datorită implementării polichimioterapiei (PChT) intensive în combinație cu radioterapie (RT) supraviețuirea la 5 și 10 ani a pacienților cu LH a atins 87% și 81%, respectiv [9, 10]. În stadiile locale supraviețuirea la 5 și 10 ani depășește 90% [11, 12].

Eficacitatea tratamentului de primă linie este înaltă, în stadiile locale (I-II) remisiunile complete constituie 90-95% [13, 14]. Însă mai devreme sau mai târziu la 10-15% din pacienți cu remisiuni complete se pot dezvolta recidive [14, 15]. Recidivele influențează negativ asupra evoluției bolii, calității și duratei vieții acestor bolnavi. Recidivele LH prezintă o problemă destul de importantă atât în plan diagnostic cât și de tratament. Până în prezent se continuă efectuarea cercetărilor pentru determinarea factorilor care contribuie la dezvoltarea recidivelor cu ajutorul cărora va fi posibil de ales tactica optimă de tratament [8].

În publicațiile consacrate determinării factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor, care nu sunt numeroase, factorii de prognostic identificați nu coincid și variază la diverse grupuri de autori. Aceasta se poate explica prin numărul mic de pacienți incluși în studiu sau de includerea în majoritatea lucrărilor nu doar a pacienților cu recidive ale LH dar și bolnavii cu formele refractare ale maladii, formând un singur grup de studiu [16]. Nu sunt studiați factorii de risc de dezvoltare a recidivelor, separat la pacienții în stadiile locale ale LH. De obicei sunt analizate toate stadiile împreună sau mai frecvent doar stadiile generalizate [17]. Datele diverse și chiar în unele cazuri contradictorii indică la necesitatea de a efectua studierea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor în LH. Însă, îndeosebi, este necesar și actual de studiat caracterul recidivelor și de determinat factorii de prognostic în stadiile I și II ale LH, deoarece acești pacienți prezintă un potențial înalt pentru vindecare.

Tratamentul recidivelor, de asemenea, este o problemă clinică complicată. În ultimii ani în tratamentul recidivelor LH se utilizează programe de terapie intensivă ca BEACOPP escaladat și altele [18]. Însă escalarea dozelor PChT este însoțită și de o majorare a toxicității. În prezent se pune accent pe doze mari de chimioterapie cu autotransplant sau alotransplant cu celule stem hematopoietice în cazurile de recidivă a LH [19, 20]. Dar, chiar și acolo unde este posibil de

efectuat acest tratament doar o treime din pacienți cu recidive pot fi candidați pentru transplant medular, restul din cauza imposibilității de a obține remisiunea completă în rezultatul tratamentului citoreductiv, vârstă, prezența maladiilor concomitente și altele nu pot fi supuși la astfel de terapie. Aceste date arată și actualitatea problemei tratamentului recidivelor LH și ne dictează necesitatea efectuării studiului în acest aspect.

Scopul: constă în studierea frecvenței, manifestărilor clinice, tratamentului recidivelor limfomului Hodgkin clasic, stadiile locale pentru determinarea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor și optimizarea tacticii de tratament.

Obiectivele

1. Determinarea frecvenței recidivelor LH în stadiile locale (I-II).
2. Analiza duratei remisiunilor complete în funcție de stadiul bolii (I-II), vârstă, localizarea primară, varianta morfologică a LH.
3. Studierea caracterului recidivelor LH în funcție de localizarea focarului primar, stadiul clinic, vârstă, tipul morfologic.
4. Evidențierea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor LH, stadiile locale.
5. Estimarea eficacității imediate a tratamentului recidivelor LH, stadiile locale.
6. Evaluarea rezultatelor la distanță a tratamentului recidivelor LH, stadiile locale.
7. Determinarea factorilor de prognostic nefavorabil în obținerea remisiunii complete în cazurile de recidive ale LH stadiile locale.

Metodologia cercetării științifice. A fost efectuat un studiu cu caracter clinico-analitic. Studiul efectuat este de tip descriptiv transversal și analitic, observațional de cohortă în cadrul căruia au fost utilizate metode de cercetare: examinarea clinică a pacienților, investigații paraclinice, cercetările speciale (cercetări hematologice, morfologice și imunohistochimice), procedee statistice.

Noutatea și originalitatea studiului. Au fost studiate frecvența, manifestările clinice și tratamentul recidivelor pacienților cu limfom Hodgkin forma clasică (LHc) diagnosticați inițial, cu stadiile I-II, cu remisiuni complete, obținute după tratamentul de primă linie. O inițiativă de premieră a fost determinarea factorilor de risc care contribuie la dezvoltarea recidivelor și evidențierea pacienților cu risc de dezvoltare a recidivelor pentru optimizarea tacticii de tratament. De asemenea a fost estimat răspunsul nemijlocit și la distanță al tratamentului recidivelor care s-au dezvoltat la pacienții cu remisiuni complete ale LHc inițial diagnosticați în stadiile locale cu determinarea factorilor de prognostic nefavorabili în obținerea remisiunilor complete în cazurile de recidivă și algoritmului de tratament atât al pacienților primari cât și cu recidive. Determinarea factorilor de risc al dezvoltării recidivelor la pacienții cu LH, stadiile locale vor contribui la

individualizarea și optimizarea programelor de tratament și ca rezultat prelungirea duratei vieții și majorarea procentului de vindecare a acestor bolnavi.

Problema științifică soluționată. S-au determinat factorii de risc al dezvoltării recidivelor la pacienții cu LHc, stadiile locale care au contribuit la individualizarea și optimizarea programelor de tratament și ca rezultat prelungirea duratei vieții și majorarea procentului de vindecare a acestor bolnavi.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele studiului au permis de a evidenția factorii de risc de dezvoltare a recidivelor cu elaborarea criteriilor de individualizare a tratamentului în LHc, stadiile locale și vor contribui la lărgirea cunoștințelor în aspect clinic cu optimizarea tratamentului acestor pacienți. Studiul realizat constituie un aport important în completarea cercetărilor pacienților cu LH. Rezultatele obținute vor permite elaborarea unor recomandări practice în conduita specialiștilor hematologi pentru optimizarea tratamentului pacienților cu LHc, stadiile locale. Rezultatele studiului au argumentat utilitatea și informativitatea metodelor de cercetare a pacienților cu LHc, ce includ cercetările hematologice, morfologice, imunohistochimice. Au fost identificate categoriile de vârstă a persoanelor mai frecvent afectate în LHc. A fost determinată frecvența recidivelor cu evidențierea factorilor de risc care au contribuit la dezvoltarea lor, evaluarea rezultatelor tratamentului recidivelor cu elaborarea algoritmului terapiei.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere.

1. Determinarea frecvenței recidivelor la pacienții cu LHc, stadiile locale cu remisiuni complete după tratamentul de primă linie.
2. Evaluarea supraviețuirii fără progresie a pacienților cu LHc, stadiile locale cu remisiuni complete după tratamentul de primă linie.
3. Evidențierea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor la pacienții cu LHc, stadiile locale.
4. Determinarea caracterului recidivelor LHc și perioadei de dezvoltare a lor.
5. Rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului pacienților cu recidive cu determinarea factorilor de prognostic nefavorabil pentru obținerea remisiunilor complete în scopul diminuării ratei de recidivare, precum și majorarea supraviețuirii acestor bolnavi.

Implementarea rezultatelor științifice.

Rezultatele lucrării au fost implementate în Departamentul Hematologic și CCD al IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova și în procesul de instruire a studenților, rezidenților și medicilor DECMF la Disciplina de hematologie, Departamentul Medicină Internă a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice obținute pe durata efectuării studiului au fost prezentate, discutate și publicate în cadrul diverselor foruri științifice naționale și internaționale: (Republica Moldova, România, Rusia, Kazastan, SUA), la conferințele anuale ale

colaboratorilor și studenților USMF "Nicolae Testemițanu", în anii 2011, 2015, 2016, 2019, 2020, 2022: Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași "CONFER 2016" (Iași, 2016); Simpozionul "Vigilența oncologică în activitatea medicală; depistarea precoce și tratamentul tumorilor", ediție aniversară - 40 ani de activitate a Catedrei de Oncologie, Hematologie și Radioterapie al IP USMF "Nicolae Testemițanu" (Chișinău, 2016); Primul Workshop Româno-Moldovean de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională (Chișinău, 2017); Congres Consacrat Aniversării a 60-a de la fondarea IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova (Chișinău, 2020); A XXVIII Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională (România, 2022)

Publicații la tema tezei: La tema tezei au fost publicate 22 lucrări: 8 articole în reviste (categoria B – 4, C – 4); teze în lucrările conferințelor și congreselor științifice naționale și internaționale – 11, recomandări metodice - 2, protocol clinic național -1, certificate de inovator - 1. Monoautor - 9 publicații.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este structurată tradițional cuprinde adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole: revista literaturii (Capitolul 1), prezentarea materialului clinic și a metodelor de cercetare (Capitolul 2), prezentarea datelor proprii (Capitolele 3, 4), sinteza rezultatelor, concluzii, recomandări practice și anexe.

Teza este expusă pe 142 de pagini dactilografiate. Materialul iconografic include 49 figuri, 35 tabele. Lucrarea dată este fundamentată pe 202 surse bibliografice.

Cuvinte - cheie: limfom Hodgkin, recidive, tipul morfologic, stadiul clinic, tratament.

CONȚINUTUL TEZEI

1. CONCEPȚIILE CONTEMPORANE DESPRE LIMFOMUL HODGKIN

În acest capitol sunt relatate informațiile contemporane selectate din literatura de specialitate cu referire la LH. Conține viziuni privind aspectele epidemiologice ale LH. Sunt arătate și menționate progresele în dezvoltarea cercetărilor în domeniul limfomului Hodgkin cu interpretarea aplicării lor practice. S-au analizat publicațiile ce abordează diverse strategii curente de tratament chimioterapic și radioterapeutic la pacienții cu LH. Deși, potențialul de vindecare a pacienților cu LH este înalt, dezvoltarea recidivelor influențează negativ asupra prognosticului și duratei vieții pacienților cu LH. Recidivele LH prezintă o problemă destul de actuală și importantă atât în plan diagnostic cât și de tratament. Sunt stipulate repere conceptuale privind factorii de prognostic în dezvoltarea recidivelor LH. De asemenea s-a analizat aspectul modern de tratament al pacienților cu recidive ale LH. În pofida multitudinilor cercetărilor efectuate la diferite etape determinarea factorilor de prognostic ale LH rămân în vizorul specialiștilor până în prezent deoarece sunt multe probleme nesoluționate în plan de tratament atât al pacienților primari cât și cu recidive. Din cele analizate a fost argumentată ipoteza de lucru al studiului efectuat, axat pe studierea frecvenței,

aspectelor clinice, tratamentului recidivelor apărute la pacienții cu LHc în stadiile locale cu remisiuni complete, obținute după tratamentul de primă linie cu determinarea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor și optimizarea tacticii de tratament.

2. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică

În acest capitol este prezentată caracteristica generală a aspectelor clinice la 506 pacienți cu Limfom Hodgkin forma clasică (LHc) diagnosticați, inițial, cu stadiile I-II, cu remisiuni complete, obținute după terapia de primă linie, care s-au aflat la tratament și evidență în Departamentul Hematologic și Centrul Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 1990-2018, în vârstă de la 18 până la 84 de ani (bărbați-197, femei-309). Sunt expuse aspectele clinice, caracterul recidivelor și tratamentul la 99 pacienți cu recidive ale LHc (care s-au dezvoltat din numărul total (506) de bolnavi cu remisiuni complete incluși în studiu cu determinarea frecvenței și a factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor. Studiul efectuat este de tip descriptiv/transversal și analitic/observațional de cohortă. Sunt descrise metodele de investigare în plan diagnostic și determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral, metodele și schemele de tratament ale pacienților cu recidive. Este redată metodologia cercetărilor efectuate în baza grupului clinic. Pentru a asigura reprezentativitatea lotului de studiu, conform formulei de calcul, în studiu pacienții au fost divizați în două loturi:

L1- pacienți cu remisiuni complete ale LHc, inițial diagnosticați cu stadiul I-II (n=506)

L2- pacienți cu recidive ale LHc, care s-au dezvoltat din lotul de pacienți incluși în studiu (n=99)

Criterii de includere în studiu

- Vârsta pacientului \geq de 18 ani
- Bolnavii cu LHc, diagnosticați, inițial în stadiile I-II, cu remisiuni complete, obținute după tratamentul de primă linie în anii 1990 -2018.
- Bolnavii cu recidive ale LHc, care s-au dezvoltat la pacienții incluși în studiu.
- Confirmarea morfologică a diagnosticului de LHc.
- Existența datelor monitorizării în dinamică
- Obținerea acordului informat al pacientului cu recidive ale LHc.

Criterii de excludere din studiu

- Vârsta pacientului \leq de 18 ani.
- Lipsa datelor care confirmă cu certitudine diagnosticul de LHc.
- Pierderea posibilității monitorizării în dinamică a cazului.
- Refuzul pacientului.

În acest capitol este prezentat design-ul cercetării (Figura 2.1)

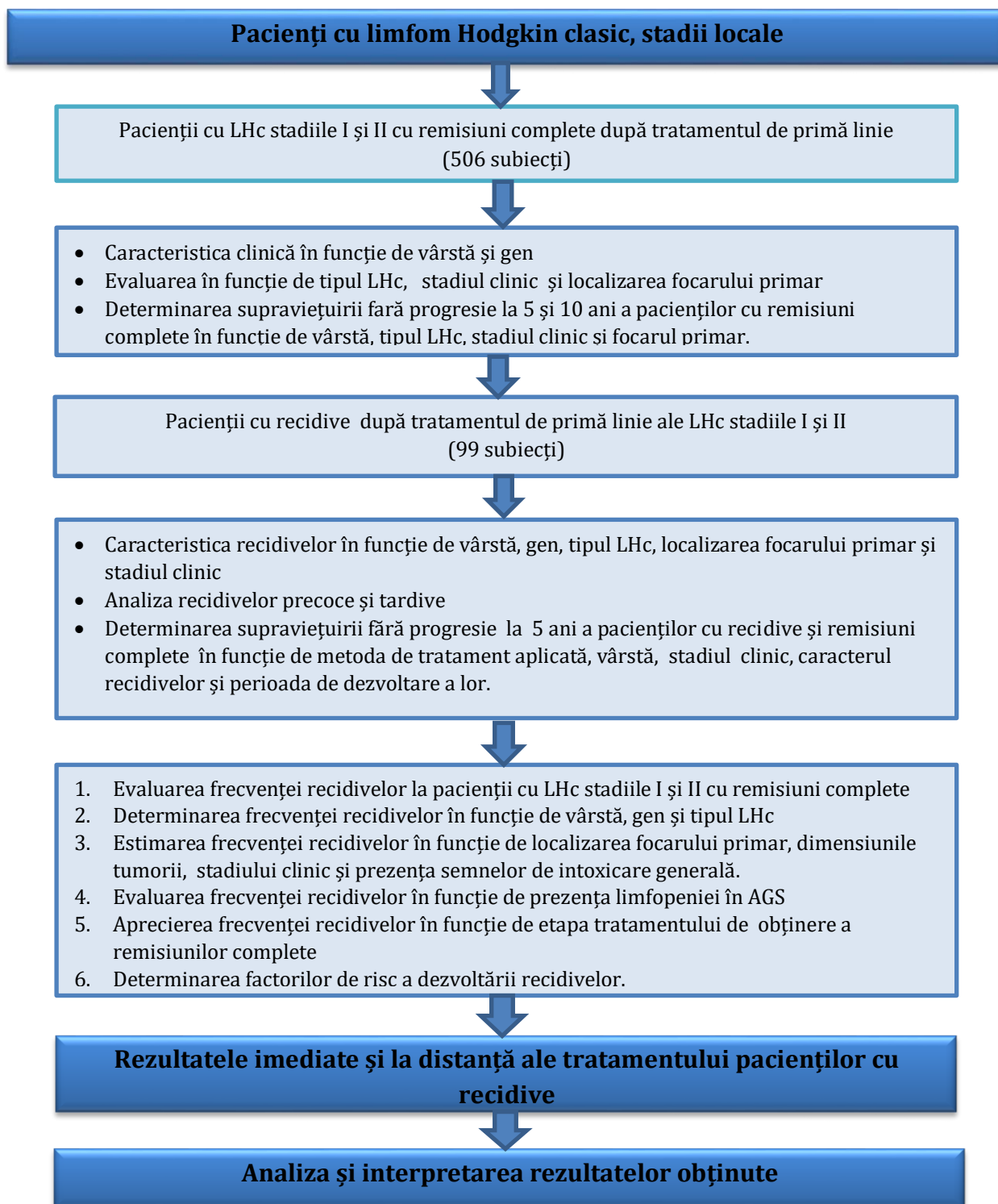


Figura 2.1. Designul studiului

2.2. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor

Diagnosticul, tratamentul și evidența pacienților incluși în studiu au fost efectuate în Departamentul Hematologic și Centrul Consultativ Diagnostic al Institutului Oncologic. Drept sursă de informație despre parametrii studiați au servit observațiile asupra pacienților, foile de observație din staționar și fișele de ambulator.

Examenul clinic a inclus: starea generală, constituția, ganglionii limfatici periferici, sistemul respirator, sistemul cardiovascular, sistemul digestiv, sistemul renal, sistemul nervos.

Datele paraclinice: rezultatele cercetărilor imagistice (radiografia pulmonară, tomografia madiastinului, ultrasonografia, computer tomografia), hemograma, analizele biochimice, biopsia medulară. Pentru confirmarea diagnosticului de LHc a fost efectuată biopsia ganglionilor limfatici periferici măriți, toracotomia sau laparatomia. Biopsia ganglionilor limfatici măriți, toracotomia și laparatomia explorativă au fost efectuate în secțiile chirurgicale ale Institutului Oncologic. Cercetările morfologice și imunohistochimice au fost efectuate în laboratorul morfologic al Institutului Oncologic. Pentru identificarea imunohistochimică a LH au fost folosiți anticorpii monoclonali CD15 și CD30. Tipul morfologic al LHc a fost determinat conform Clasificării Internaționale Histologice și Citologice a Patologiilor Tumorale ale Țesutului Hematopoietic și Limfatic propusă de OMS în anul 2016, revizuită în 2022 [9, 21, 22]. Stadiul bolii a fost apreciat conform Clasificării Clinice Internaționale adoptată în Ann-Arbor cu modificări Costswolds 2014 [3, 23].

2.3. Metode de procesare statistică și analiza rezultatelor obținute

Calcularea termenilor de supraviețuire a pacienților s-a efectuat conform recomandărilor OMS (1979) și a fost folosită metoda life-table de formare a curbelor de supraviețuire propusă de Kaplan E. și Meier P. [24]. Semnificația statistică a supraviețuirii s-a determinat conform criteriilor Wilcoxon [25]. Rezultatele la distanță au fost urmărite la 5 și 10 ani. Analiza datelor obținute a fost realizată cu ajutorul programelor EXCEL în cadrul Microsoft Office (Crosstabs, Hypothesis Test Summary). La fel în baza acestor aplicații a fost determinată o probabilitate de semnificație a testului statistic, numită și nivel de semnificație observat (p). Stabilirea semnificației testului pe baza valorii lui p se face frecvent cu următoarea regulă empirică (considerăm nivelul ales $p < 0,05$).

3. FRECVENȚA, CARACTERUL ȘI FACTORII DE RISC DE DEZVOLTARE A RECIDIVELOR LA PACIENȚII CU LIMFOM HODGKIN FORMA CLASICĂ, STADIILE LOCALE

3.1. Caracteristica clinică a pacienților cu LHc, stadiile I-II cu remisuni complete obținute după prima linie de tratament în funcție de vârstă, gen și tipul LHc

Pentru determinarea frecvenței, caracterului recidivelor și evidențierea factorilor de risc de dezvoltare a lor au fost studiate aspectele clinico - morfologice la 506 pacienți cu limfom Hodgkin forma clasică (LHc) stadiile I și II cu remisiuni complete obținute după tratamentul de primă linie și 99 de bolnavi cu recidive care s-au dezvoltat din numărul total (506) de cazuri incluse în studiu.

Repartizarea pacienților incluși în studiu în funcție de vârstă a arătat că mai mult de jumătate, 278 cazuri (54,9%; ÎI 95% [50,4-59,5]), au fost cu vârstă de la 18 până la 30 de ani, după care au urmat persoanele cu vârstă de 31-40 de ani – 97 cazuri (19,2%; ÎI 95% [15,8-22,7]). Pacienți cu vârstă de 41-50 de ani au fost 72, ce a constituit 14,2% (ÎI 95% [11,3-17,2]), cu vârstă de 51-60 de ani - 34 (6,7%; ÎI 95% [4,5-9,1]) și rar - la 15 bolnavi (3,0%; ÎI 95% [1,4-4,5]) LHc a fost diagnosticat la vârstă de 61-70 și în 10 cazuri (2,0%; ÎI 95% [1,0-3,2]) la vârstă de peste 70 de ani (Figura 3.1). Este necesar de menționat că LHc mai frecvent s-a dezvoltat la persoanele tinere cu vârstă de 18-30 de ani ce corespunde și cu datele literaturii de specialitate [6, 7, 26]. Nu s-a evidențiat al doilea pic al morbidității după vârstă de peste 50 de ani, care este menționat de către unii autori [3]. Din contra, odată cu majorarea vârstei, a avut loc o micșorare a numărului de pacienți cu LHc.

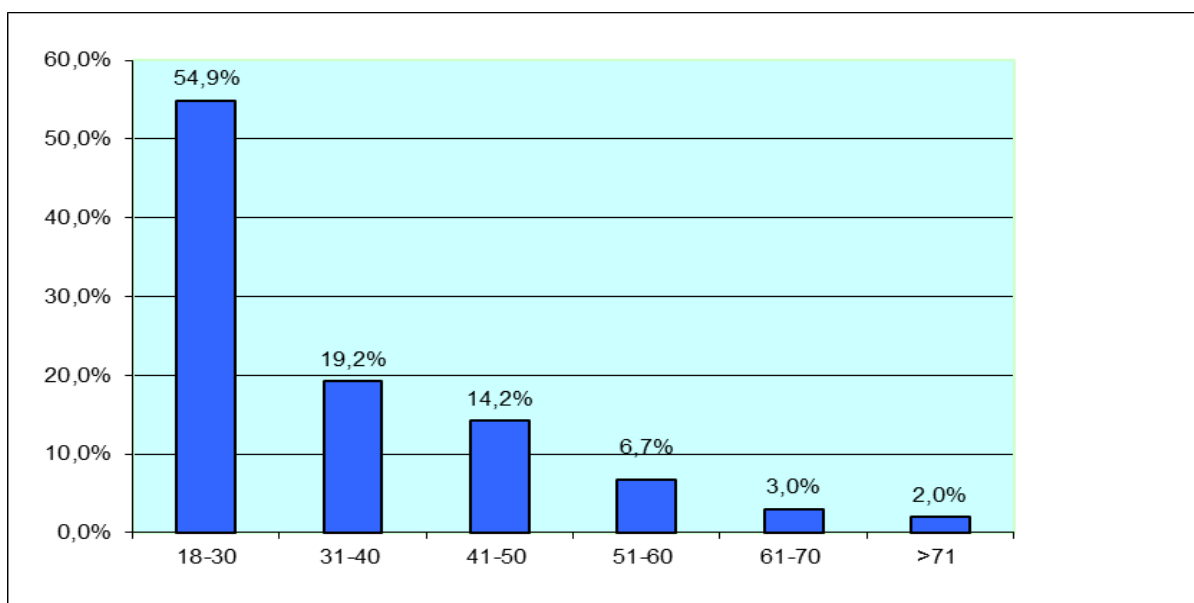


Figura 3.1. Distribuția pacienților cu LHc, stadiile locale cu remisiuni complete în funcție de vârstă.

S-a observat că în grupurile de vârstă până la 60 de ani au predominat femeile, iar după 60 de ani - bărbații (Figura 3.2) (χ^2 : 7,9, gl: 5, p: 0,161).

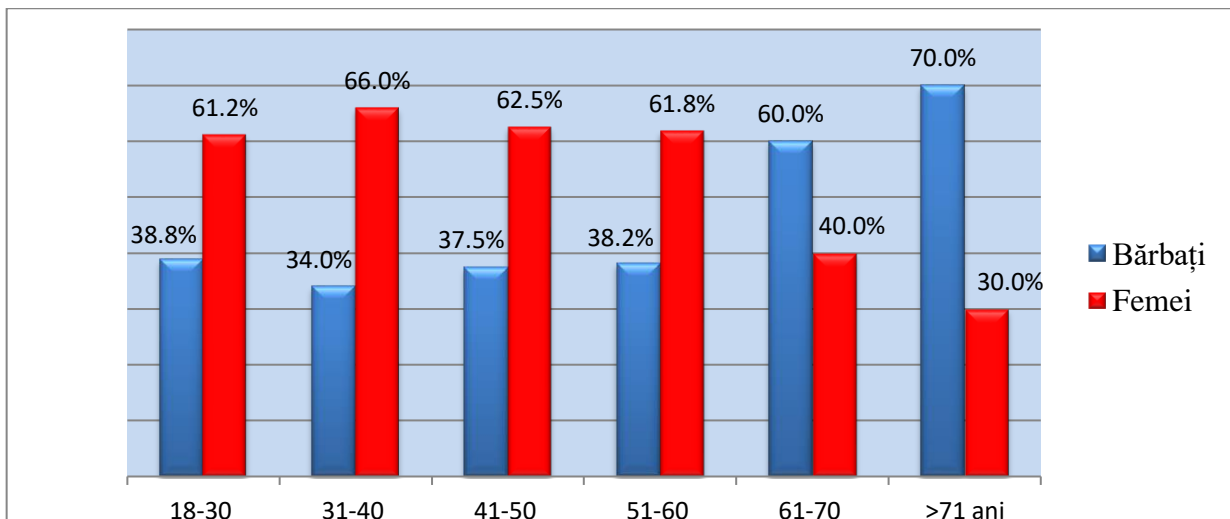


Figura 3.2. Distribuția pacienților cu LHC, stadiile locale cu remisiuni complete în funcție de vârstă și gen

Verificarea morfologică a LHC, a arătat că la majoritatea pacienților - 414 cazuri (81,8%; ÎI 95% [78,5-85,2]) a fost diagnosticat tipul scleroză nodulară. Rar a fost constatat tipul mixt celular- 66 bolnavi (13,0%; ÎI 95% [10,3-16,0]) și foarte rar - cu predominare limfoidă 19 cazuri (3,8%; ÎI 95% [2,2-5,5]) și cu depleție limfoidă 7 bolnavi (1,4%; ÎI 95% [0,4-2,6]) (Figura 3.3).

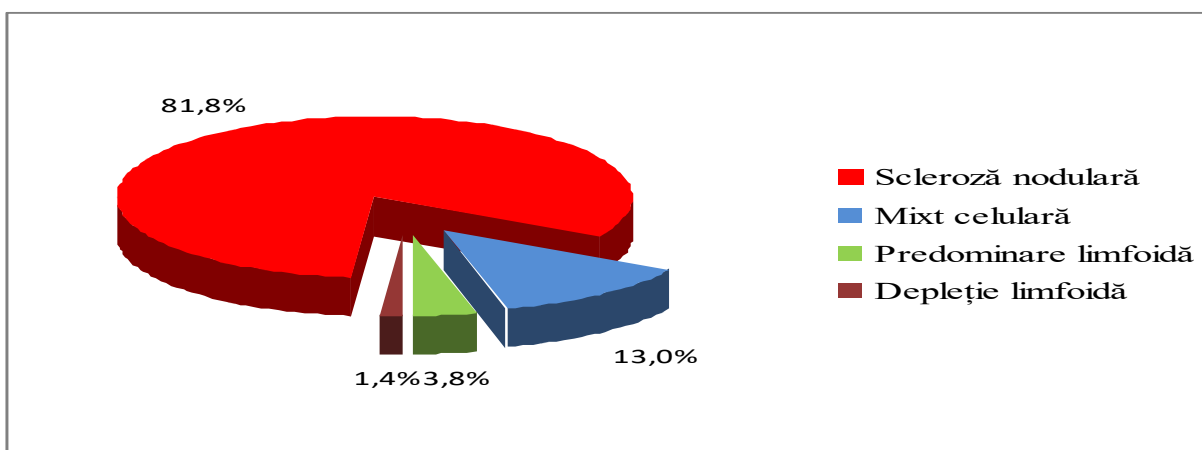


Figura 3.3. Distribuția pacienților cu LHC cu remisiuni complete în funcție de tipul morfologic

3.2. Caracteristicile clinice ale pacienților cu LHC cu remisiuni complete în funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral, localizarea focarului primar și dimensiunile tumorii.

Conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptată în Ann – Arbor cu modificări Costswolds majoritatea pacienților - 440 cazuri (87,0%; ÎI 95% [83,7-89,8]) au fost diagnosticați în stadiul II al maladiei și doar la 66 bolnavi (13,0%; ÎI 95% [10,2-16,3]) a fost constatat stadiul I al LHC (Figura 3.4). Stadiul Ix a fost înregistrat la un pacient, iar Iix-în 6 cazuri

Semnele de intoxicare generală au fost înregistrate la 161 bolnavi (31,8%; ÎI 95% [27,8-36,1]), preponderent în stadiul II al maladiei (93,2%; ÎI 95% [88,1-96,5]). La pacienții cu stadiul I simptomele de intoxicare generală au fost constatate în 11 (6,8%; ÎI 95% [3,5-11,9]) cazuri.

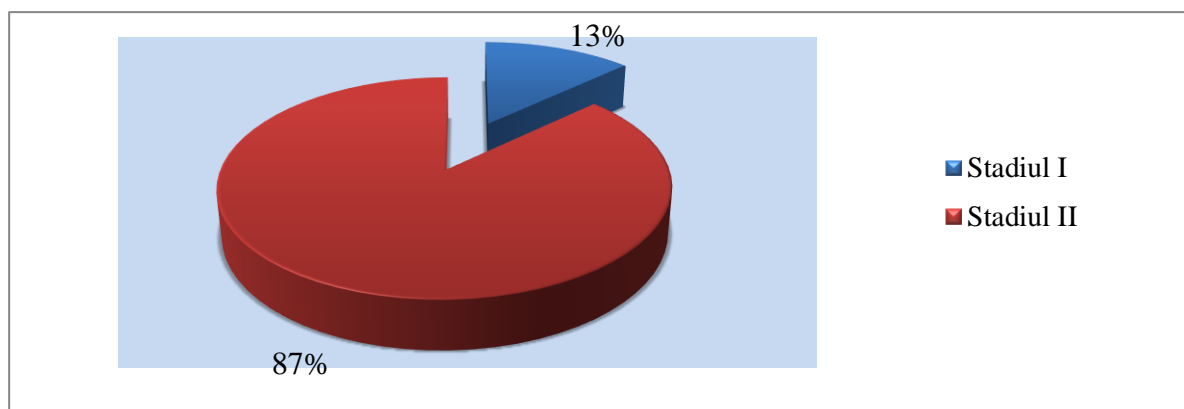


Figura 3.4. Distribuția pacienților cu LHC cu remisiuni complete în funcție de stadiul bolii

Debutul LHC a avut loc mai frecvent în ganglionii limfatici periferici (320 pacienți-63,3%), preponderent în ganglionii limfatici supraclaviculari (147 cazuri - 29,1%) și cervicali (127 bolnavi-25,1%). O particularitate este că frecvent LHC s-a dezvoltat primar în mediastin (179 pacienți-35,4%), contradictoriu datelor literaturii în care se menționează afectarea primară a mediastinului doar până la 10% [5].

O altă particularitate care a fost evidențiată este că debutul LHC în mediastin a avut loc mai frecvent în categoriile de vârstă de 18 – 30 de ani (37,7%) și 31 – 40 de ani (40,2%) cu o descreștere ulterioară odată cu majorarea vârstei ($p > 0,05$) (Tabelul 3.1)

Tabelul 3.1. Distribuția pacienților cu LHC, stadiile I și II în funcție de vârstă și localizarea focarului primar

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Localizarea focarului primar						
		Ganglionii limfatici						
		Submandibulari abs. (%)	Cervicali abs. (%)	Supraclaviculari abs. (%)	Axilari abs. (%)	Inghinali abs. (%)	Abdominali abs. (%)	Mediastin abs. (%)
18-30	278	6(2,2)	63(22,6*)	93(33,5)	9(3,2*)	1(0,4*)	1(0,4)	105(37,7)
31-40	97	2(2,1)	22(22,6*)	25(25,8)	6(6,2)	2(2,1)	1(1,0)	39(40,2)
41-50	72	-	19(26,4)	19(26,4)	6(8,3)	2(2,8)	2(2,8)	24(33,3)
51-60	34	-	9(26,5)	9(26,5)	2(5,9)	3(8,7*)	2(5,9)	9(26,5)
61-70	15	-	9(60,0*)	-	3(20,0*)	-	1(6,7)	2(13,3)
> 71	10	1(10)	5(50,0)	1(10,0)	2(20,0)	1(10,0*)	-	-
Total	506	9(1,8)	127(25,1)	147(29,1)	28(5,5)	9(1,8)	7(1,3)	179(35,4)

χ^2 : 110,4, gl: 30, p: 0,000

*Diferențe statistic semnificative la nivel de $p < 0,05$

S-a constatat că în cazurile cu debut al LHC în ganglionii limfatici periferici la momentul stabilirii diagnosticului la mai mult de jumătate din pacienți – 235, ce constituie 73,4% dimensiunile tumorii au fost de la 2 până la 5 cm, în 77 (24,1%) cazuri – de la 5 până la 10 cm și la 7 (2,2%) bolnavi dimensiunile tumorii au depășit 10 cm. Doar la 1 (0,3%) pacient dimensiunile tumorii au fost până la 2 cm (Figura 3.5) (χ^2 : 267,7, gl: 3, $p < 0,001$).

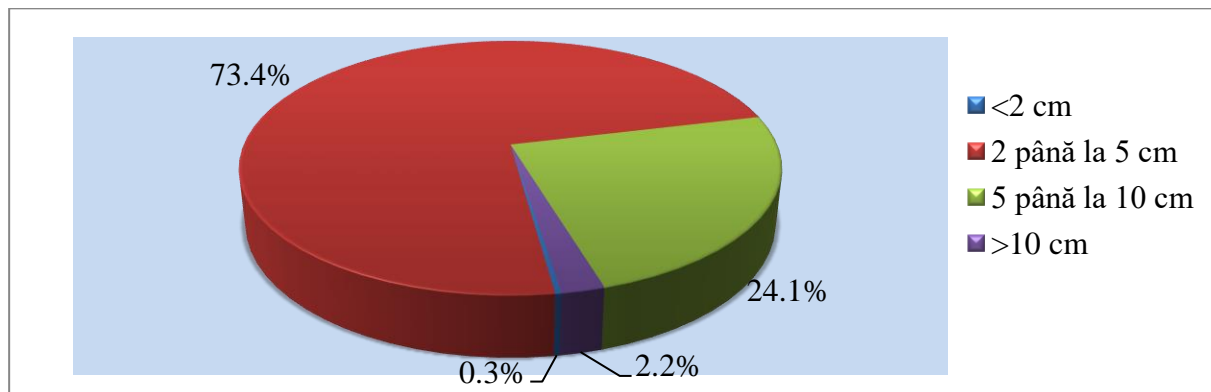


Figura 3.5. Distribuția pacienților cu LHC cu afectarea primară a ganglionilor limfatici periferici în funcție de dimensiunile tumorii.

Dimensiunile formațiunilor tumorale au fost mari și în cazurile de afectare primară a mediastinului și a ganglionilor limfatici abdominali. În toate 7(100%) cazuri cu debut al LHC în nodulii limfatici abdominali dimensiunile tumorii au fost mari, formând conglomerate de ganglioni limfatici (χ^2 : 0,08, gl: 1, p : 0,777). Iar la bolnavii cu debut al LH în mediastin la majoritatea din ei 150 (83,8%) indexul mediastinal-toracal a fost $> 0,35$ (lărgirea umbrei mediastinului din contul majorării ganglionilor limfatici mai mult de 1/3 din diametrul cutiei toracice) și doar la 29 (16,2%) pacienți a fost înregistrat indexul mediastinal-toracal $< 0,35$ (Figura 3.6) (χ^2 : 312,9, gl: 1, $p < 0,001$)

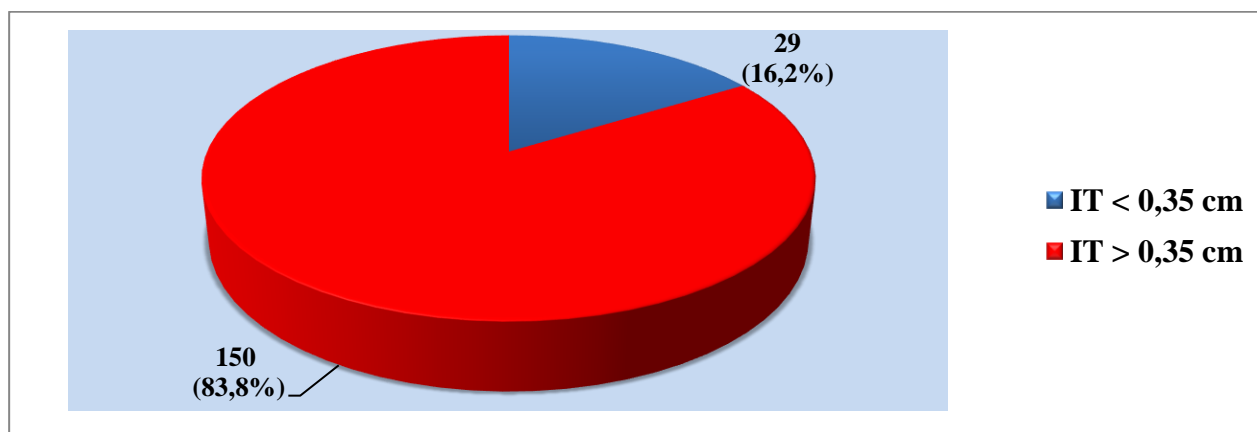


Figura 3.6. Distribuția pacienților cu LHC cu afectarea primară a mediastinului în funcție de dimensiunile tumorii

Prin urmare, majoritatea pacienților au fost diagnosticați când dimensiunile formațiunilor tumorale erau mari. Aceste date denotă o evoluție lentă a maladiei cu disconfort minimal la dimensiunile mici ale tumorii ce determină adresarea tardivă a pacienților la medic. Din alt punct de vedere, la mai mult de jumătate din pacienți LHC primar s-a dezvoltat în ganglionii limfatici

periferici, care sunt localizări vizuale cu posibilități de diagnostic cu mult mai mari față de LHc cu sediul în ganglionii limfatici mediastinali sau abdominali și ar fi trebuit că mai mulți pacienți să fie diagnosticați în stadiul I al maladiei și nu în stadiul II.

Așadar, se poate de menționat că LHc s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele tinere cu vârsta de 18-30 de ani, preponderent la femei ($p > 0,05$). Cele mai frecvente localizări primare au fost ganglionii limfatici periferici, printre care supraclaviculari, cervicali și mediastinul. Majoritatea pacienților au fost diagnosticați în stadiul II al maladiei cu dimensiuni mari ale tumorii ($p > 0,05$). LHc cu debutul în mediastin s-a dezvoltat preponderent la persoanele tinere până la vârsta de 40 de ani ($p > 0,05$).

Supraviețuirea fără progresie la 5 și 10 ani a pacienților cu LHc, stadiile I-II cu remisiuni complete după tratamentul de primă linie a fost egală cu 83,2% și 71,4%, respectiv (Figura 3.7).

Studierea supraviețuirii fără progresie în funcție de vârstă a atestat că supraviețuirea la 5 și 10 ani a fost mai înaltă la persoanele cu vârsta de peste 61 de ani care a constituit 91,2% și 91,2%, corespunzător și mai joasă în grupul de vârstă 41-50 de ani (79,7% și 66,1%, respectiv, la 10 ani diferență statistic semnificativă $p < 0,01$) (Figura 3.8).

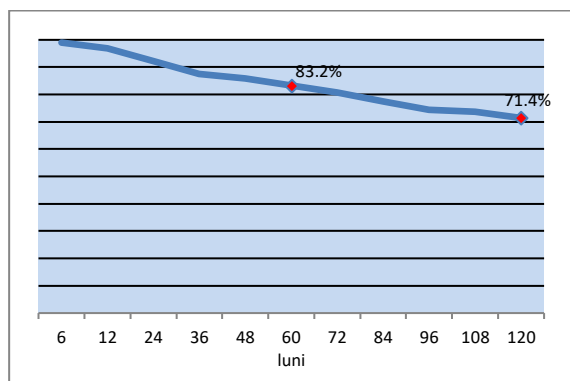


Figura 3.7. **Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu LHc, stadiile I-II cu remisiuni complete.**

Determinarea supraviețuirii la 5 și 10 ani în funcție de tipul LHc a arătat că a fost mai înaltă la pacienții cu LHc, varianta cu predominare limfoidă (87,0% și 87,0%, respectiv) în comparație cu tipul scleroză nodulară la care supraviețuirea la 5 ani a fost egală cu 80,7% iar la 10 ani – 68,5% ($p < 0,05$) (Figura 3.9).

Este necesar de menționat că supraviețuirea a variat și în funcție de stadiul clinic și a fost mai înaltă la pacienții cu stadiul I al maladiei care la 5 ani a constituit 85,1% iar la 10 ani - 76,6% spre deosebire de stadiul II (82,5% și 69,3%, corespunzător, la 10 ani diferență statistic semnificativă $p < 0,05$) (Figura 3.10)

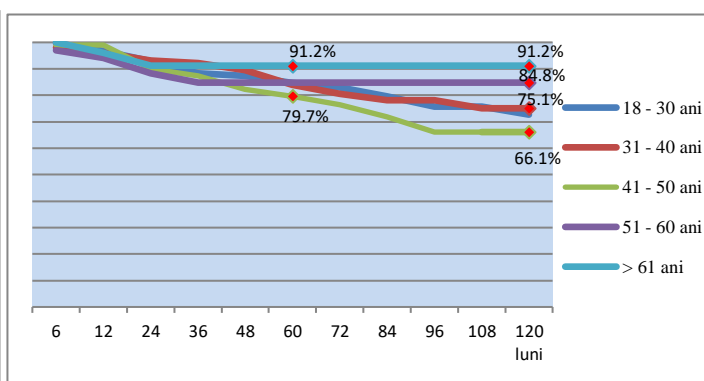


Figura 3.8. **Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu LHc, în funcție de vârstă**

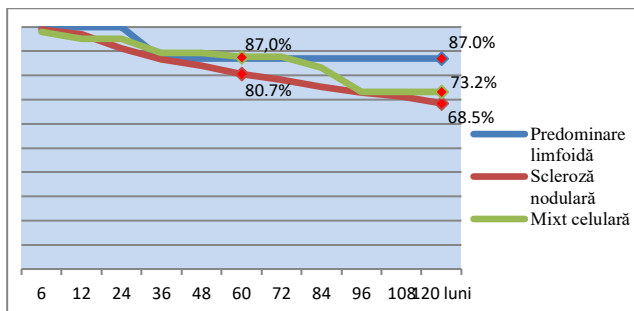


Figura 3.9. Supraviețuirea fără progresie a pacienților în funcție de tipul LHC.

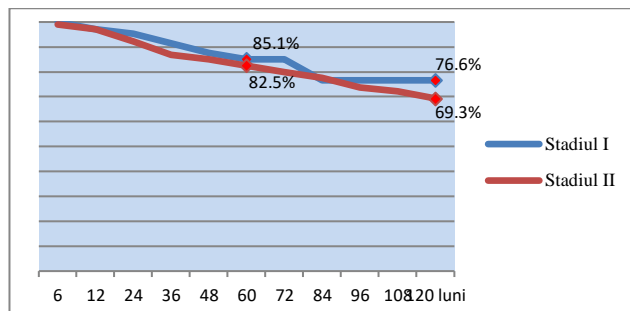


Figura 3.10. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu LHC, în funcție de stadiul clinic

3.3. Frecvența recidivelor, caracteristica lor clinică în funcție de vârstă, gen și tipul LHC

Din 506 bolnavi cu remisiuni complete care au fost monitorizați în dinamică recidive au avut loc în 99 (19,6%) cazuri. Astfel, frecvența recidivelor a constituit 19,6% ce este mai înaltă spre deosebire de datele literaturii de specialitate în care frecvența recidivelor este egală cu 10% - 15% [8, 15, 27].

În grupul pacienților cu recidive au predominat persoanele cu vârsta de 18-30 de ani ca și în lotul total de pacienți cu remisiuni complete, însă calcularea frecvenței recidivelor din numărul total din fiecare categorie de vârstă a arătat că frecvența recidivelor a fost mai înaltă la bolnavii cu vârsta de 41-50 de ani (25,0%) după care au urmat vârsta de 31 – 40 de ani (23,7%) și 18 – 30 de ani (18,3%). Mai rar recidivele au fost înregistrate la pacienții cu vârsta de 51-60 și 61-70 de ani (14,7% și 13,3%, corespunzător) (Figura 3.11) ($p=0,308$).

Majoritatea pacienților (84,8%) cu recidive au avut tipul scleroză nodulară. Astfel se creează impresia că frecvența recidivelor a fost mai înaltă anume în această variantă a LHC, însă calcularea frecvenței recidivelor din numărul de pacienți cu fiecare tip separat al LHC denotă că recidivele au avut loc mai des în cazurile LHC cu depletie limfoidă (28,6%), după care a urmat scleroză nodulară (20,3%), apoi mixt – celulară (16,7%). Mai rar recidivele au fost constatate la pacienții cu LHC tipul cu predominare limfoidă (Figura 3.12) ($p=0,607$).

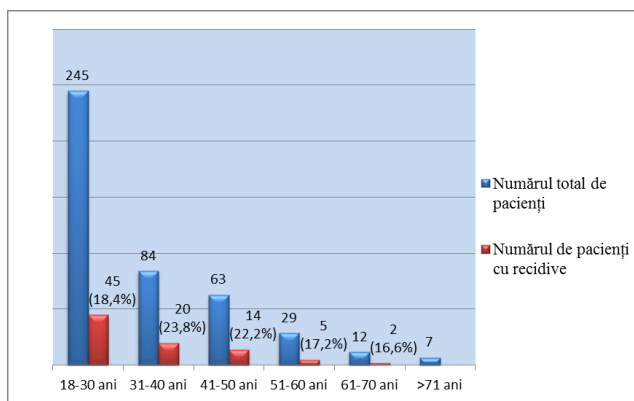


Figura 3.11. Distribuția pacienților cu recidive ale LHC în funcție de vârstă

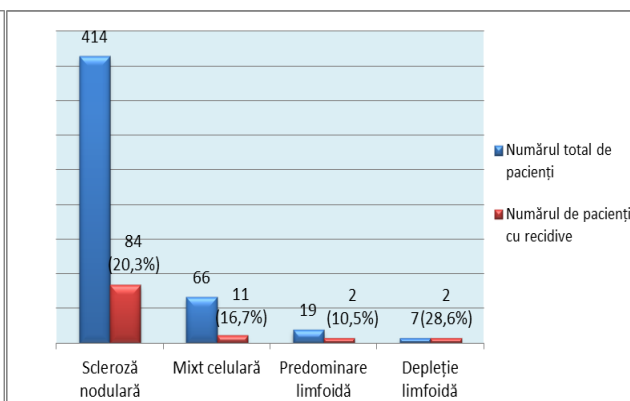


Figura 3.12. Distribuția pacienților cu recidive în funcție de tipul LHC

3.4. Frecvența recidivelor în funcție de localizarea focarului primar, stadiul bolii și dimensiunile tumorii.

Studierea frecvenței recidivelor în funcție de localizarea focarului primar al LHC a arătat că cel mai frecvent recidivele au avut loc la pacienții cu debutul maladiei în ganglionii limfatici axilari (35,7%) ($p < 0,05$), după care au urmat abdominali (28,5%), supraclaviculari (23,1%) și în mediastin (18,4%) ($p > 0,05$). Mai rar recidivele au fost înregistrate în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici cervicali (14,9%) și inghinali (11,1%) ($p > 0,05$) (Figura 3.13). Deși, frecvența recidivelor la pacienții cu afectarea primară a ganglionilor abdominali a fost înaltă, numărul mic de cazuri nu ne permite de-a considera această localizare primară ca factor de risc de dezvoltare a recidivelor.

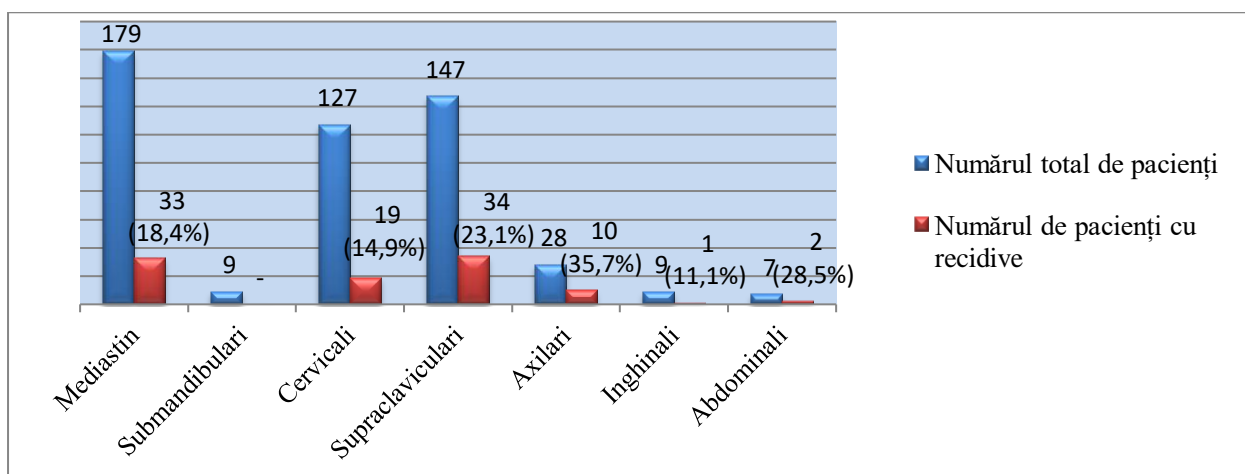


Figura 3.13. Distribuția pacienților cu recidive ale LHC în funcție de localizarea focarului primar

Frecvența recidivelor la pacienții cu stadiul I a constituit 19,7% (13 bolnavi din 66), iar în stadiul II practic nu diferă și a fost egală cu 19,5% (86 pacienți din 440) (Figura 3.14) ($p = 0,977$).

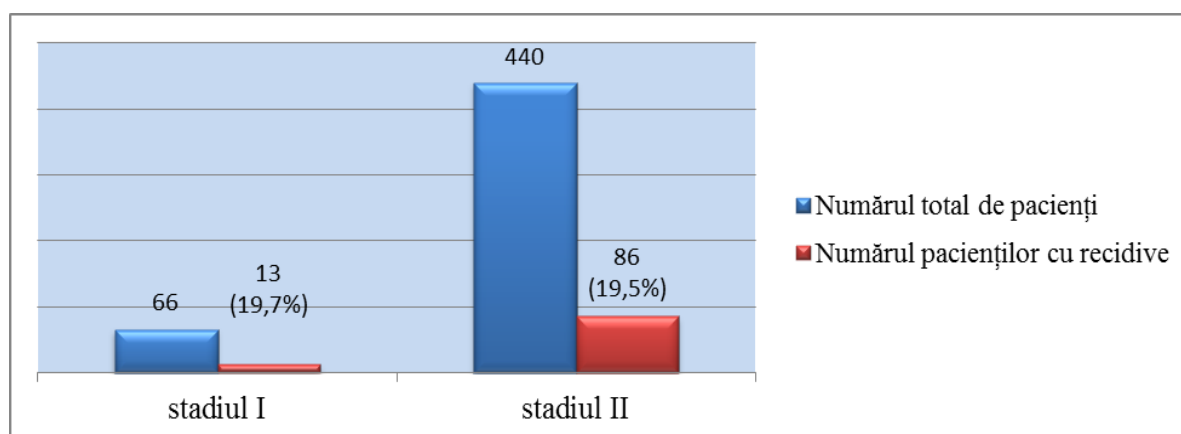


Figura 3.14. Distribuția pacienților cu recidive ale LHC în funcție de stadiul clinic

A apărut întrebarea de ce frecvența recidivelor la pacienții cu stadiul I și II este egală? Aceasta se poate de explicat prin faptul că la mai mult de jumătate (53,8%) din bolnavii cu stadiul I debutul

LHc a avut loc în mediastin ce ne confirmă încă odată că localizarea primară în mediastin prezintă un factor de risc de dezvoltare a recidivelor. Un alt factor evidențiat a fost ca în toate cazurile de recidive la pacienții cu stadiul I au fost dimensiunile mari ale ganglionilor limfatici periferici – mai mult de 5 cm, ceea ce atestă că dimensiunile mari ale formațiunilor tumorale de asemenea prezintă factori de risc de dezvoltare a recidivelor. Importanța dimensiunilor ganglionilor limfatici măriți în plan prognostic a fost confirmată și la întreg lotul de pacienți cu recidive deoarece în cazurile prezenței formațiunilor tumorale mai mult de 10 cm frecvența recidivelor a constituit (71,4%). La pacienții cu dimensiunile ganglionilor limfatici de la 2 până la 5 cm, 5 până la 10 cm, recidivele au avut loc în 17,9% și 22,1% cazuri, respectiv ($p=0,618$). Rolul important al dimensiunilor mari ale formațiunilor tumorale a fost confirmat și prin faptul că la pacienții cu debutul LHc în mediastin recidivele au fost determinate doar la bolnavii cu indexul mediastinal – toracal $> 0,35$, iar în cazurile cu acest indice mai mic de 0,35 n-a fost constatat nici un caz de recidivă a maladiei. Astfel, se poate de făcut concluzia că frecvența recidivelor a fost direct proporțională cu masa tumorală și cu cât dimensiunile tumorii sunt mai mari cu atât mai mare este probabilitatea de dezvoltare a recidivelor. La prezența simptomelor de intoxiare generală frecvența recidivelor a constituit 24,7% care indică tot un risc de dezvoltare a recidivelor LHc ($p=0,191$).

Este necesar de remarcat că a fost evidențiat, un alt factor de risc de dezvoltare al recidivelor-prezența limfopeniei în analiza generală a sângelui periferic. S-a constatat că din 99 de pacienți cu recidive în 81 (81,8%) cazuri, inițial în analiza generală a sângelui periferic la stabilirea diagnosticului de LHc a fost înregistrată limfopenie, limfocitele la acești bolnavi au variat de la 5% până la 18%. Diferit grad de limfopenie în analiza generală a sângelui a avut loc la 134 pacienți din 506, ce constituie 26,5%. Din 372 pacienți cu numărul de limfocite în norma recidivele au avut loc doar la 12 bolnavi, ce constituie 3,2% (Figura 3.15). Însă din 134 pacienți cu limfopenie recidivele au fost determinate în 81 (66,4%) cazuri ($p < 0,0001$) ce este o rată destul de înaltă și ne permite de-a face concluzia că prezența limfopeniei la pacienții cu LHc reprezintă un factor convingător de risc de dezvoltare al recidivelor (Figura 3.16). În literatură este specificat limfopenia ca factor de risc de dezvoltare a recidivelor doar în stadiile generalizate [28, 29]. Însă în rezultatul studiului efectuat s-a constatat că limfopenia are un rol prognostic și în stadiile locale.

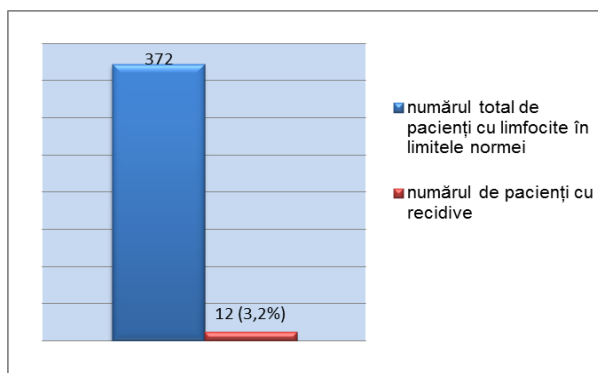


Figura 3.15. Distribuția pacienților cu recidive ale LHc fără limfopenie

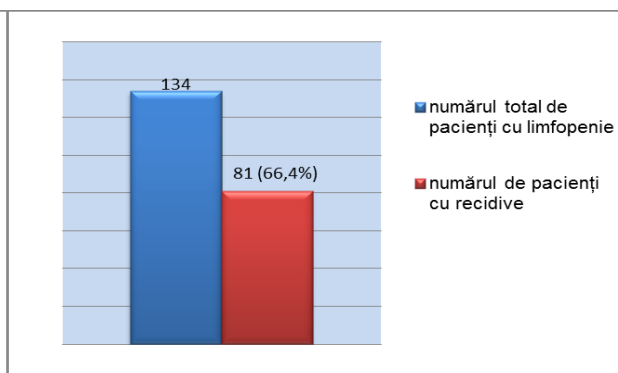


Figura 3.16. Distribuția pacienților cu recidive ale LHc cu prezența limfopeniei

Alt factor important care a fost evidențiat este că frecvența recidivelor a fost în funcție de etapa tratamentului după care au fost obținute remisiunile complete. În cazurile când remisiunea completă a fost obținută după I ciclu de PChT recidivele au fost constatate doar într-un caz (1,0%), după 2 cicluri de PChT – la 15 (15,2%) pacienți și după ciclul 3 de PChT – la 30 (30,3%) bolnavi. La pacienții la care remisiunea completă a fost obținută doar după etapa de radioterapie recidivele au avut loc la mai mult de jumătate din pacienți (53,5%) (Tabelul 3.2)

Tabelul 3.2 Distribuția pacienților cu recidive ale LH, stadiile locale în funcție de etapa de tratament a terapiei de I linie după care a fost obținută remisiunea completă

Etapa de tratament după care a fost obținută remisiunea completă	Numarul de bolnavi	Frecvența %	IÎ 95%
I PChT	1	1,0	[0,0-3,0]
II PChT	15	15,2	[8,1-22,2]
III PChT	30	30,3	[21,3-39,4]
3PChT+RT	53	53,5	[46,7-63,4]

Prin urmare, se poate de constatat, că cu cât remisiunea completă a fost obținută la o etapă mai tardivă a tratamentului cu atât mai mare a fost riscul de dezvoltare a recidivelor ($p=0,0001$) și invers în cazurile când remisiunea completă a fost obținută după I sau al II ciclu de PChT recidivele au avut loc mai rar.

Astfel, factori de risc de dezvoltare a recidivelor pot fi considerați: vârsta pacienților de 41 – 50 de ani, tipul morfologic cu depleție limfocitară, prezența semnelor de intoxicație generală, localizarea primară a procesului tumoral în ganglionii limfatici axilari, supraclaviculari, mediastin, dimensiunile mari ale tumorii, prezența simptomelor de intoxicație generală, a limfopeniei, etapa tardivă a tratamentului de obținere a remisiunii complete.

Determinarea impactului statistic al potențialilor factori de risc de dezvoltare a recidivelor evidențiați de noi a arătat, că limfopenia și perioada tardivă de obținere a remisiunilor complete sunt cei mai veridici indici de prognostic la care $p < 0,0001$ și $p = 0,0001$, respectiv (Tabelul 3.3)

Tabelul 3.3. Evaluarea impactului statistic a potențialilor factori de risc de dezvoltare a recidivelor.

Factorii de risc	Nr pacienților cu recidive n=99	Nr pacienților cu remisiuni complete n=506	RȘ 95 %Î	Z statistic, P
Vârsta 41-50	18	72	1.3395 0.7588 – 2.3648	1.008 0.3135
LHc tip depleție limfoidă	2	7	1.4698 0.3008 - 7.1822	0.476 0.6342
Focarul primar: ganglionii axilari	10	28	1.9181 0.9000 - 4.0879	1.687 0.0916
ganglionii supraclaviculari	34	147	1.2774 0.8088 - 2.0177	1.050 0.2937
ganglionii mediastinali	33	179	0.9134 0.5790 - 1.4410	0.389 0.6970
Mediastin St I	7	21	1.7572 0.7260 - 4.2534	1.250 0.2113
Dimensiunile mari ale tumorii (ganglionii periferici > 5 cm)	22	84	1.4354 0.8461 - 2.4350	1.340 0.1801
Prezența limfopeniei	81	134	12.4925 7.2250 - 21.6004	9.038 < 0.0001
Etapa tardivă a tratamentului de obținere a remisiunii complete (3PChT+RT)	53	165	2.3812 1.5389 - 3.6844	3.896 0.0001
Prezența semnelor de intoxicație	37	150	1.4163 0.9034 - 2.2205	1.517 0.1292

3.5. Caracterul și perioada apariției recidivelor

S-a constatat că la majoritatea pacienților (82,8%) s-au dezvoltat recidive tardive. Recidivele precoce (până la 12 luni) au fost înregistrate doar în 17 (17,2%) cazuri.

Recidivele tardive au predominat în grupurile de vârstă până la 50 de ani, preponderent la pacienții cu vârsta 41-50 de ani (94,4%). La pacienții cu vârsta 18-30 de ani și 31-40 de ani recidivele tardive au avut loc aproximativ cu aceeași frecvență (82,4% și 82,6%, respectiv). Recidivele precoce mai frecvent au avut loc la pacienții cu vârsta de 51- 60 de ani (60,0%) (Tabelul 3. 4) (p=0,281).

Tabelul 3.4. Distribuția pacienților cu recidive precoce și tardive ale LHC în funcție de vârstă

Vârsta, Ani	Numărul de bolnavi	Frecvența %	Recidive	
			Precoce abs.(%)	Tardive abs.(%)
18-30	51	51,5[41,3-61,7]	9(17,6)	42(82,4)
31-40	23	23,2[15,3-32,8]	4(17,4)	19(82,6)
41-50	18	18,2[11,2-27,2]	1(5,6)	17(94,4)
51-60	5	5,1[1,7-11,4]	2(40,0)	3(60,0)
61-70	2	2,0[0,3-7,1]	1(50,0)	1(50,0)
> 71	-	-	-	-
Total	99	100	17(17,2)	82(82,8)

χ^2 : 5,1, gl: 4, p: 0,281

Independent de localizarea focarului primar au predominat recidivele tardive, doar în cazurile de debut în ganglionii limfatici axilari recidivele precoce și tardive au avut loc cu aceeași frecvență (50% și 50%, respectiv) ($p < 0,05$). La 23 (23,2%) pacienți recidivele au avut caracter local, la 13 (13,2%) - local + avansare și în 63 (63,6%) cazuri – avansarea procesului tumoral. Caracter local în recidivele precoce a fost determinat la 1(5,9%) pacient, iar în cele tardive – la 22(26,8%) bolnavi. Recidive locale + avansare în recidivele precoce au avut loc la 4(23,5%) pacienți, iar în tardive – în 9(11,0%) cazuri. Avansarea procesului tumoral în recidivele precoce a fost constatată la 12 (70,6 %) bolnavi și în cele tardive – la 51 (62,2%) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Distribuția pacienților cu recidive ale LHC în funcție de perioada dezvoltării și caracterul lor

Perioada dezvoltării Recidivelor	Numărul de bolnavi	Frecvența %	Caracterul recidivelor		
			Local abs.(%)	Local + avansare abs.(%)	Avansare abs.(%)
Precoce	17	17,2	1(5,9)	4(23,5)	12(70,6)
Tardivă	82	82,8	22(26,8)	9(11,0)	51(62,2)
În total	99	100	23(23,2)	13(13,2)	63(63,6)

χ^2 : 2,9, gl: 2, p: 0,240

Deci atât în recidivele precoce cât și în cele tardive a predominat avansarea LHC (70,6% și 62,2%, respectiv).

4. Tratamentul recidivelor care s-au dezvoltat la pacienții cu Limfom Hodgkin, stadiile locale cu remisiuni complete, obținute după tratamentul de primă linie.

4.1. Rezultatele imediate ale tratamentului recidivelor apărute la pacienții cu LHc, stadiile locale cu remisiuni complete obținute după tratamentul de I linie în funcție de programul de terapie aplicat, vârstă și stadiul clinic.

Tratamentul pacienților cu recidive a fost efectuat cu 6 - 8 cure de polichimioterapie (PChT) la 70 pacienți și în 29 cazuri - PChT a fost asociată cu radioterapie (RT) la focarele restante. PChT a fost aplicată conform schemelor ABVD (Doxorubicină, Bleomicină, Vinblastină, Dacarbazină) la 33 bolnavi, CVPP (Ciclofosfamidă, Vinblastină, Procarbazină, Prednison) – la 24, BEACOPP (Bleomicină, Etoposid, Doxorubicină, Ciclofosfamidă, Vincristin, Procarbazină, Prednison) în 11 cazuri. PChT + RT la focarele restante a fost utilizată la 29 pacienți. În cazurile de efectuare a tratamentului combinat au fost utilizate PChT ABVD și CVPP.

Luând în considerație că 2 pacienți (2,0%) cu stadiul I al recidivei au suspendat de sine stătător tratamentul polichimioterapeutic după ciclul III de PChT rezultatele tratamentului au fost analizate doar la 97 bolnavi, fără aceste 2 cazuri, deoarece nu a fost posibil de urmărit în dinamică atât eficacitatea tratamentului cât și evoluția ulterioară a maladiei. Studiarea rezultatelor imediate ale tratamentului recidivelor a arătat că eficacitatea terapiei efectuate a fost mai înaltă la bolnavii la care s-a utilizat PChT conform schemei BEACOPP cu obținerea remisiunilor complete în 90,9% cazuri ($p < 0,05$). La aplicarea PChT după schema ABVD remisiunile complete au fost constatate la 72,7% bolnavi. Eficacitatea terapiei efectuate a fost mai joasă la pacienții la care s-a aplicat PChT CVPP cu obținerea remisiunilor complete doar în 45,8% cazuri (Figura 4.1). Procentul remisiunilor complete n-a variat esențial în funcție de vârsta pacienților. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă la pacienții cu stadiile locale, remisiunile complete au fost obținute în 73,8% cazuri, iar în stadiile generalizate ale recidivelor remisiunile complete au fost constatate la 62,5% bolnavi (Figura 4.2)

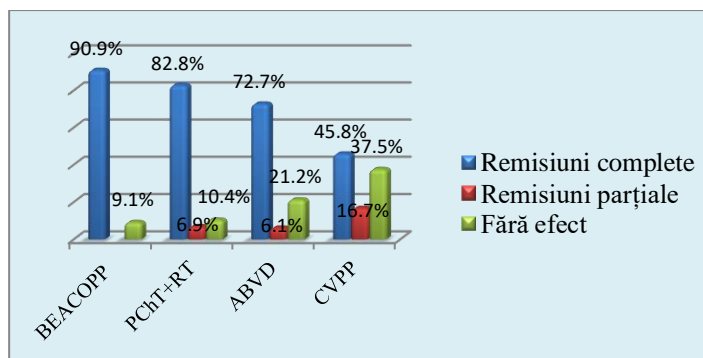


Figura 4.1. **Rezultatele tratamentului pacienților cu recidive ale LHc conform metodei de tratament**

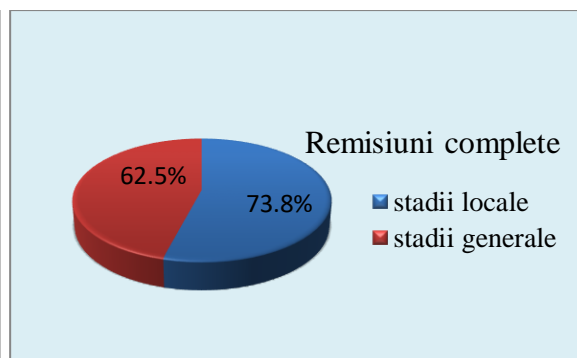


Figura 4.2. **Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recidive ale LHc în funcție de stadiul recidivei**

Se poate de menționat că n-a avut loc o diferență vădită în rata remisiunilor complete în recidivele precoce sau tardive în funcție de programul de tratament efectuat. S-a observat doar o eficacitate mai înaltă, deși este joasă, la pacienții cu recidive tardive spre deosebire de cele precoce în cazurile de aplicare a PChT conform schemei CVPP la care remisiunile complete au fost egale cu 47,7% și 33,3%, corespunzător ($p=0,574$) (Figura 4.3 și Figura 4. 4).

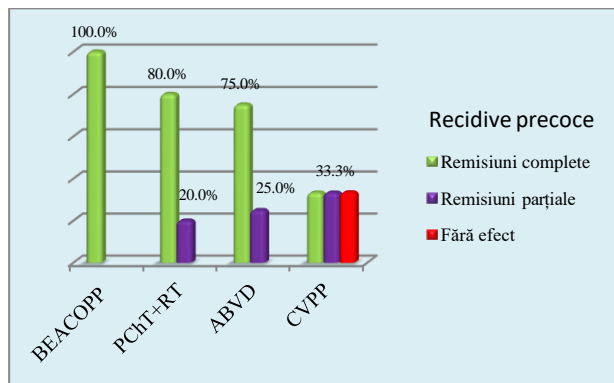


Figura 4.3. **Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recidive precoce**

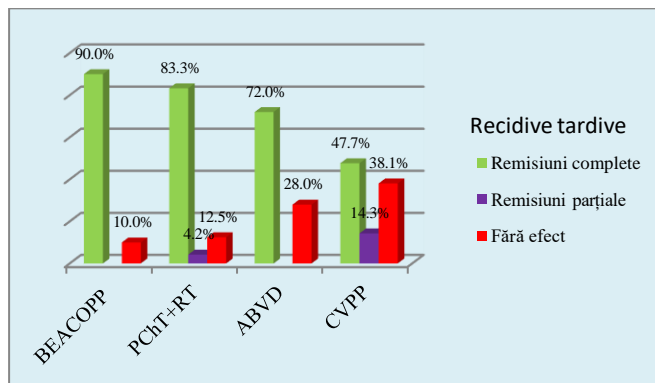


Figura 4.4. **Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recidive tardive**

Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă la pacienții cu avansarea procesului tumoral la care procentul remisiunilor complete a fost egal cu 73,0%, spre deosebire de recidivele locale (60,9%) și locale + avansare (69,3%).

4.2. Rezultatele la distanță ale tratamentului pacienților cu recidive ale LHC

Supraviețuirea fără progresie la 5 ani a pacienților cu recidive și remisiuni complete a fost mai înaltă în cazurile de utilizare a PChT conform schemei BEACOPP (90,0%) (diferență statistic semnificativă $p<0,05$), spre deosebire de PChT + RT la focarele restante (58,4%), PChT ABVD (52,6%), PChT CVPP (43,8%)(Figura 4.5). De asemenea supraviețuirea fără progresie în aceeași termini a fost mai înaltă la bolnavii cu stadiile I și II (61,6%) față de stadiile III-IV (55,8%), cu recidive tardive (56,4%) spre deosebire de cele precoce (38,3%)($p<0,05$) (Figura 4.6).

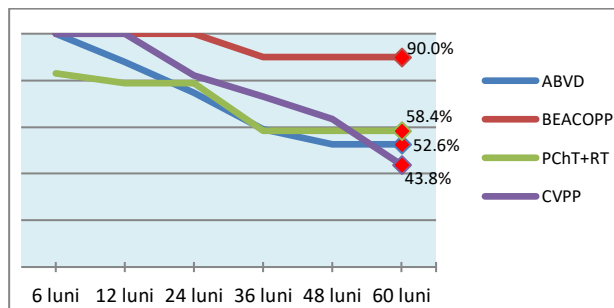


Figura 4.5. **Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu recidive și remisiuni complete în funcție de metoda de tratament.**

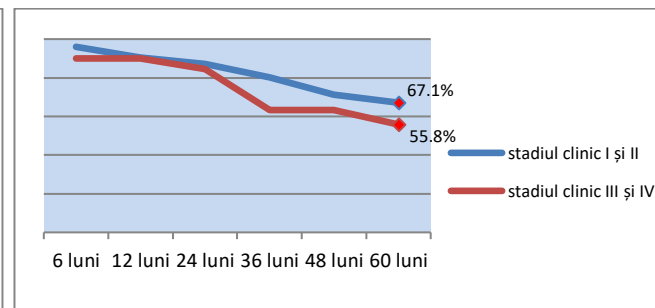


Figura 4.6. **Supraviețuirea pacienților cu recidive ale LHC în funcție de stadiul clinic**

S-a constatat că supraviețuirea fără progresie la 5 ani n-a variat esențial în funcție de caracterul recidivelor (local, local + avansare și doar avansare). Însă s-a observat că la perioada de 6 luni în cazurile de recidive local + avansare supraviețuirea a fost cu mult mai mică față de caracterul local sau avansare ($p < 0,05$) (Figura 4.7). Este necesar de menționat, că deși procentul remisiunilor complete nu diferă esențial la pacienții cu recidive precoce și tardive, supraviețuirea la 5 ani a fost mai înaltă în cazurile recidivelor tardive ($p < 0,05$) ce atestă un prognosic mai puțin favorabil pentru bolnavii cu recidive precoce (Figura 4.8)

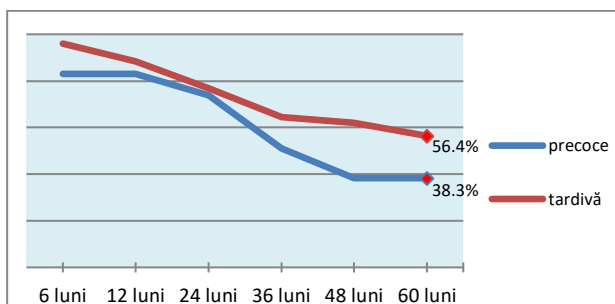


Figura 4.7. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu recidive și remisiuni complete în funcție de perioada de dezvoltare

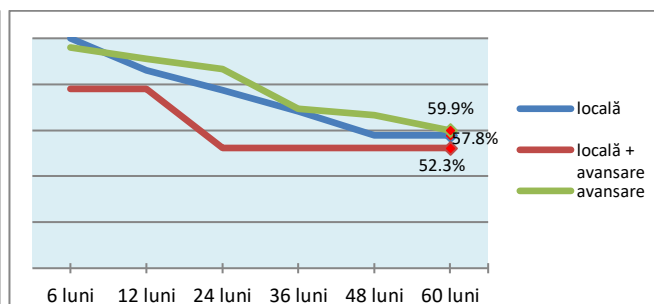


Figura 4.8. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu recidive și remisiuni complete în funcție de caracterul lor

Supraviețuirea globală la 5 ani a întregului grup de pacienți cu remisiuni complete ale recidiverilor după tratamentul de a II linie a constituit 66,3% (Figura 4.9). Însă supraviețuirea globală la 5 ani a tuturor pacienților cu recidive a fost cu mult mai joasă și a fost egală cu 49,8% (Figura 4.10)

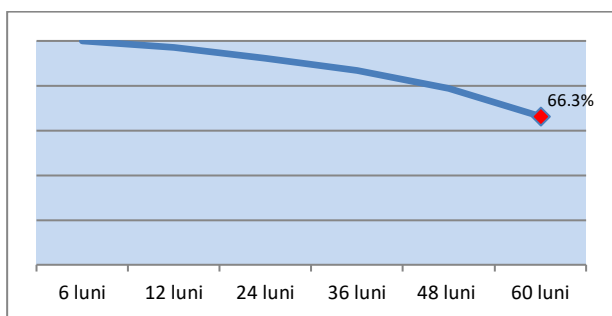


Figura 4.9. Supraviețuirea globală a pacienților cu remisiuni complete ale recidivelor după tratamentul de a II linie

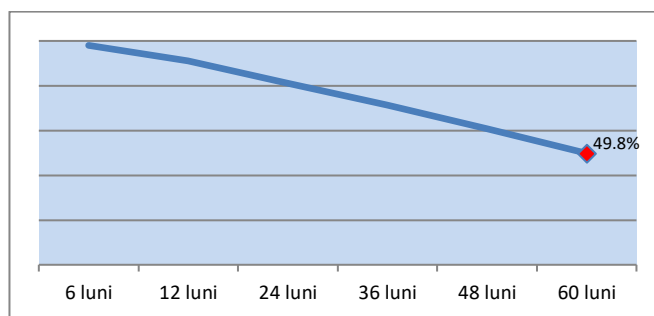


Figura 4.10. Supraviețuirea globală a pacienților cu recidive

Aceste date denotă faptul că remisiunile complete obținute chiar și în cazurile de recidive pot fi de lungă durată cu prelungirea esențială a vieții pacienților și indică la necesitatea intensificării tratamentului pacienților cu LHC atât de prima linie cât și de linia a doua pentru a obține remisiuni complete depline cu vindecarea acestor bolnavi.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE

1. Frecvența recidivelor la pacienții cu LHc, stadiile locale (I-II) cu remisiuni complete după tratamentul de I linie a constituit 19,6%. Frecvența recidivelor a fost mai înaltă la persoanele cu vârsta de 41-50 de ani (25,0%)($p=0.3135$), la bărbați (23,3%)($p=0,262$) tipul morfologic cu depleție limfoidă (28,6%)($p=0.6342$) și în cazurile de debut al LHc în ganglionii limfatici axilari (35,7%)($p<0,05$), abdominali (28,5%)($p>0,05$).
2. Supraviețuirea fără progresie la 5 și 10 ani la pacienții cu LHc, stadiile I-II cu remisiuni complete după tratamentul de I linie a fost egală cu 83,2% și 71,4%, respectiv. Supraviețuirea în acești termeni a fost mai înaltă la persoanele cu vârsta de peste 61 de ani (91,2% și 91,2% corespunzător) ($p<0,01$), stadiul I al bolii (85,1% și 76,6%, respectiv) ($p<0,05$), tipul morfologic cu predominare limfoidă (87,0% și 87,0%, corespunzător)($p<0,05$) și localizarea focarului primar în ganglionii limfatici periferici (82,5% și 72,5%, respectiv) ($p<0,05$).
3. Independent de localizarea focarului primar, stadiul clinic, vârstă, tipul morfologic al LHc au predominat recidivele tardive (82,8%) spre deosebire de cele precoce (17,2%) ($p<0,05$) și s-au manifestat preponderent prin avansarea procesului tumoral (63,6%) față de caracterul local (23,2%) sau local+avansare (13,2%) ($p=0,240$).
4. Factorii de risc de dezvoltare a recidivelor pot fi considerați: vârsta pacienților de 41-50 ($p=0.3135$) de ani, tipul morfologic cu depleție limfocitară ($p=0.6342$), localizarea primară a procesului tumoral în ganglionii limfatici axilari ($p<0,05$), mediastin ($p>0,05$), dimensiunile mari ale tumorii ($p=0.1801$), prezența simptomelor de intoxicare generală ($p=0.1292$), a limfopeniei în analiza generală a sîngelui periferic ($p<0.0001$), etapa tardivă a tratamentului de obținere a remisiunii complete ($p=0.0001$).
5. Eficacitatea tratamentului recidivelor a fost mai înaltă în cazurile de utilizare a PChT conform schemei BEACOPP cu obținerea remisiunilor complete în 90,0% cazuri, spre deosebire de PChT ABVD (72,7%) și CVPP (45,8%) ($p=0,011$); în stadiile locale (73,8%) comparativ cu stadiile generalizate (62,5%) ($p=0,869$). Procentul remisiunilor complete nu a variat esențial în funcție de vârsta pacienților, perioada apariției și caracterul recidivelor.
6. Supraviețuirea fără progresie la 5 ani a pacienților cu remisiuni complete după tratamentul recidivelor a fost mai înaltă la bolnavii la care s-a efectuat tratamentul cu PChT BEACOPP (90,0%) ($p<0,05$), în stadiile I-II (61,6%) ($p<0,05$), recidivele tardive (56,4%) ($p<0,05$), și persoanele cu vârsta de 18-30 și 31-40 de ani (61,1% și 68,1%, corespunzător), ($p<0,01$)
7. Factori de prognostic nefavorabili în obținerea remisiunilor complete în cazurile de recidive a LHc au fost determinați: stadiul generalizat al recidivei, vârsta de peste 41 de ani, recidivele precoce și caracterul local al recidivei.

RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru medicii hematologi

1. Pentru pacienții cu LHc, stadiile locale cu vârsta de până la 60 de ani cu prezența unuia sau a mai multor factori de risc de dezvoltare a recidivelor este necesar de intensificat tratamentul de primă linie cu efectuarea a 2-3 cicluri de PChT conform schemei BEACOPP cu evaluarea rezultatelor prin CT (la posibilitate PET/CT – în Republica Moldova în prezent este puțin accesibil) și în cazurile de obținere a remisiunii complete de consolidat cu 2 cure de PChT și ulterior RT la focarul tumoral în doza sumară 30Gy. La pacienții fără factori de risc și cu vârsta de peste 60 de ani de inițiat tratamentul cu PChT ABVD.
2. Luând în considerație, că în Republica Moldova până când lipsesc posibilitățile de utilizare a chimoterapiei în doze mari, urmate de autotransplant cu celule stem hematopoietice sau alotransplant, anticorpilor monoclonali, inhibitorilor PD – 1, în cazurile recidivelor atât precoce cât și tardive la pacienții cu vârsta de până la 60 de ani este rațional inițierea tratamentului cu PChT BEACOPP escaladat (în cazurile când doza sumară de doxorubicină nu este depășită). La persoanele cu vârsta de peste 60 de ani - PChT conform schemei ABVD. La pacienții la care rămân careva zone restante la posibilitate de aplicat RT.

BIBLIOGRAFIA

1. RELECOM, A., MASSIMO, F., CONORS, JM., et al. Resources – Stratified Guidelines for Classical Hodgkin Lymphoma. In: *Int. J. Environ, Res. Public Health*. 2020; 17: 1783-1798. ISSN 1660-4601
2. ZHOU, L., DENG, Y., LI, N., et al. Global regional and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017. Global Burden of Disease study. In: *J. Hematol. Oncol.* 2019; 12: 107. ISSN 1756-8722
3. ДЕМИНА, Е.А. Лимфома Ходжкина у взрослых. Клинические рекомендации. 2017; 38.
4. SIEGEL,RL., MILLER, KD., JEMAL, A. Cancerstatistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 7-30. ISSN 0007-9235. ISSN 1542-4863.
5. CORCIMARU, ION. Hematologie. Chișinău. CEP „Medicina”, 2007; 388. ISBN 978-9975-907-99-6.
6. EICHENAUER, DA., ALEMAN, BMP., ANDRE, M., et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Ann Oncol.* 2018; 29(4): 19-29. ISSN 0923-7534

7. SHANBHAG, S., AMBINDER, R.F. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. In: *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(2): 116-132. ISSN 0007-9235. ISSN 1542-4863.
8. PAUL, K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. In: *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011; 90(5): Suppl 1; 88-94. ISSN 0894-9115.
9. VADAKARA, J.B., ANDRICK, B. Current advances in Hodgkin's lymphoma. In: *Cron. Dis. Transl. Med.* 2019; 5(1): 15-24. ISSN 2589-0514.
10. BRÖCKELMANN, J., BOLL, B. Moving things forward in Hodgkin lymphoma. *F1000Research.* 2018; 7: 1786. ISSN 2046-1402
11. MOMOTOW, J., BORCHMANN, S., EICHENAUER, DA., et. al. Hodgkin Lymphoma- Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. In : *J Clin Med.* 2021; 10(5): 1125. ISSN 2077-0383
12. КАПРИН, А.Д., СТАРИНСКИЙ, В.В., ПЕТРОВА, Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018; 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8.
13. ANDREA, MPE., GIRINSKY, T., FEDERICO, M. et. al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. In: *J Clin Oncol.* 2017; 35: 1786-1794. ISSN 0732-183X. ISSN 1527-7755
14. DIEFENBACH, CS., CONNORSC, JM., FRIEDBERG, JW, et. al. Hodgkin lymphoma: current status and clinical trial recommendations. In: *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109: ISSN 0027-8874. ISSN 1460-2105.
15. GOLDKUHLE, M., DIMAKI, M., GARTLEHNER, G. et. al. Nivolumab for adults with Hodgkin's lymphoma (a rapid review using the software RobotReviewer). In: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 7(7): 1-3. ISSN 1469-493X
16. ANSELL, SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management . In: *Am J Hematol.* 2018; 93(5): 704-715. ISSN 0361-8609
17. ДЕМИНА Е.А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации. 2018; 28-43.
18. KARANTANOS, T., POLITIKOS, I., BOISSIOTIS, VA. Advances in the pathophysiology and treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma with an emphasis on targeted therapies and transplantation strategies. In: *Blood Lymphat Cancer.* 2017; 7: 37-52. ISSN 1179-9889

19. BOGATYREVA, T., TEREKHOVA, A., SHKLYAEV, S., et al. Long-term treatment outcome of patients with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma in the anthracycline era: a single-center intention-to-treat analysis. In: *Ann Oncol.* 2018; 29(8): 1021. ISSN 0923-7534
20. HERBAUX, C., GAUTHIER, J., BRICE, P., et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017; 129: 2471-2478. ISSN 0006-4971
21. SWERDLOW, S., CAMPO, E., HARRIS, N., et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed Lyon, France: In: *International Agency for Research in Cancer (IARC).* 2017; 585. ISSN 0300-5038
22. ALAGGIO, R., AMADOR, C., ANAGNOSTOPOULOS, I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: In: *Lymphoid Neoplasms. Leukemia.* 2022; 36(7): 1720-1748. ISSN 1042-8194
23. CHESON, BD., FISHER, RI., BARRINGTON, SF., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. In: *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–3068. ISSN 0732-183X. ISSN: 1527-7755
24. KAPLAN, E., MEIER, P. Non parametric estimation from incomplete observation. In: *J. Am. Statist. Ass.* 1958; 457-481. ISSN 0162-1459. ISSN 1537-274X
25. JEHAN, E. Generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-sensored samples. In: *Biometrika.* 1965; 53: 203-223. ISSN 0006-3444
26. ANSELL, S.M. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. In: *American Journal of Hematology.* 2020; 95(8): 978-989. ISSN 0361-8609
27. **DANIŁA, A.** Posibilitățile tratamentului recăderilor la pacienții cu stadiile I și II ale limfomului Hodgkin: studiu descriptiv, retrospectiv. În: *MJHS.* 2018; 17(3): ISSN 2345-1467.
28. ERTAN, K., DOGRU, A., KARA, B., KOKSAL, Y. Impact on the survival of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and monocyte-lymphocyte ratio on prognosis in children with Hodgkin lymphoma. In: *Saudi Medical Journal May.* 2022; 43(5): 451-457. ISSN 1658-3175.
29. TEZOL, O., BOZLU, G., SAGCAN, F., TUNCEL DALOGLU, F., et al. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red blood cell distribution width in distinguishing between reactive lymphadenopathy and lymphoma in children. In: *Bratisl Lek Listy* 2020; 121: 287–292. ISSN 0006-9248

LISTA LUCRĂRILOR LA TEMA TEZEI

1. Articole în reviste științifice

1.1 în reviste din Registrul Național al revistelor de profil

- categoria B

- 1.1.1. **DANIȚA, A.** Tratatamentul recidivelor la pacienții cu stadiile I și II ale Limfomului Hodgkin. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2015, 3(48): pp. 392-397. ISSN 1857-0011.
- 1.1.2 **GOLUB, A., ROBU, M.** Manifestările clinice și frecvența recăderilor la pacienții cu limfomul Hodgkin, stadiile locale (I-II). În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2018, 2-3(59-60), pp. 93-98. ISSN 1857-0011.
- 1.1.3 **DANIȚA, A.** Posibilitățile tratatamentului recăderilor la pacienții cu stadiile I și II ale limfomului Hodgkin: studiu descriptiv, retrospectiv. În: *Moldovan Journal Health Sciences*. Chișinău, 2018, vol.17, nr. 3, pp. 52-60. ISSN 2345-1467.
- 1.1.4 **GOLUB, A.** Experiența tratatamentului pacienților cu recăderi ale limfomului Hodgkin, stadiile locale în Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2020, 4(68), pp. 256-261. ISSN 1857-0011.

- categoria C

- 1.1.5 **DANIȚA, A.** Criteriile de prognostic în dezvoltarea recidivelor la pacienții cu stadiile I și II ale Limfomului Hodgkin”. Materialele Simpozionului științific “Vigilența oncologică în activitatea medicală, depistarea precoce și tratamentul tumorilor”. În: *INFO-MED*. Chișinău, 2016, partea 2, pp. 219-223. ISSN 1810-3936.
- 1.1.6 **OLEINICOVA, E. și a.** Tumori maligne secundare metacrone și sincrone la pacienții cu limfomul Hodgkin. In: *Anale Științifice ale IP USMF “Nicolae Testemițanu”*. Probleme actuale în medicina internă. Ed. a 14-a. Chișinău: CEP „Medicina”, 2013, vol. 3, pp. 464-470. ISSN 1857-1719.
- 1.1.7 **OLEINICOVA, E. și a.** Recidivele la pacienții cu limfomul Hodgkin în diferite grupe de vârstă. În: *Anale științifice USMF „N. Testemițanu”*. Probleme actuale în medicina internă. Ediția a XIII-a. Chișinău, 2012, vol. 3, pp. 289-293. ISSN 1857-17.
- 1.1.8 **DANIȚA, A. și a.** Caracteristica recidivelor la pacienții cu limfomul Hodgkin în stadiile locale. În: *Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Probleme actuale în medicina internă Ediția a XII-a. Chișinău, 2011, vol. 3, pp. 351-354. ISSN 1857-1719.

2. Teze în culegeri științifice

2.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale

- 2.1.1 **ОЛЕЙНИКОВА, Е.и др.** Рецидивы лимфомы Ходжкина в возрастном аспекте. В: *VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ*. Астана, 2012, № 978, с. 461.
- 2.1.2 **GOLUB, A., ROBU, M.** Evaluarea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor la pacienții cu stadiile I și II ale Limfomului Hodgkin”. In: *CONFER*. Iași, 2016, pp. 199.
- 2.1.3 **ГОЛУБ, А., РОБУ, М., БУРУЯНЭ, С.** Клинические аспекты и частота рецидивов у пациентов с классической лимфомой Ходжкина I-II стадии. В: *Евразийский Онкологический журнал*. 2020, с. 230. ISSN 2309-7485.
- 2.1.4 **GOLUB, A., ROBU, M., TOMACINSCHII, V.** Frequency and Character of Relapses in Patients with Hodgkin Lymphoma, Stages I and II. Experience of the Department of Hematology of the Republic of Moldova. In: *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2019, 19: S305. **IF 2,308**. ISSN-2152-2650.

- 2.1.5 ДАНИЛА, А. „Характер рецидивов после комбинированного лечения Лимфомы Ходжкина I-II стадии”. Материалы III конгресса гематологов России. В: *Гематология и трансфузиология*. Москва, Издательство „Медицина”: 2016, Приложение №1, с. 108. **IF 0,143**. ISSN-0234-5730
- 2.1.6 ROBU, M. et al. Clinical outcome of patients with COVID-19 infection and hematological diseases. Experience of Moldavian hematological center. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2021, nr. 56 (S1), p. 43. **IF 0,302**. ISSN: 2558-851X.
- 2.1.7 GOLUB, A. și a. Frecvența recăderilor la pacienții cu Limfom Hodgkin, stadiile I-II în Republica Moldova. În: *A XXVIII a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională*, Sinaia, 2022, p.33, https://conferintasrh.ro/uploads/Abstracte Lb Romana_30sept.pdf

2.2 în lucrările conferințelor științifice naționale

- 2.2.1 DANILA, A. Particularitățile clinice ale recăderilor la pacienții în stadiile I și II cu Limfom Hodgkin. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Chișinău, 2015, p. 217. ISBN 978-9975-82-198-8.
- 2.2.2 DANILA, A. Rezultatele tratamentului recidivelor la pacienții cu stadiile I și II ale Limfomului Hodgkin. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Chișinău, 2016, p. 73. ISBN 978-9975-82-198-8.
- 2.2.3 GOLUB, A. Tratamentul pacienților cu recăderi ale Limfomului Hodgkin. În: *Abstract book. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”* Chișinău, 2020, p. 225. ISBN 978-9975-82-198-8.
- 2.2.4 GOLUB, A. Evaluarea rezultatelor tratamentului la pacienții cu recăderi ale limfomului Hodgkin, stadiile locale (I-II). În : *Culegere de rezumate. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 2022 p.164 ISBN 2345-1467.

Lucrări științifico-metodice și didactice

1. Indicații/îndrumări metodice

- 1.1 ROBU M., GOLUB A., TOMACINSCHII V., BURUIANĂ S. Aspecte clinico- diagnostice și de tratament ale Limfomului Hodgkin. Chișinău: CEP „Medicina”, 2021. 38 p. ISBN 978-9975-8219-0.
- 1.2 ROBU M., GOLUB A., TOMACINSCHII V., BURUIANĂ S. Hodgkin's Lymphoma. Chișinău: CEP „Medicina”, 2021. 38 p. ISBN 978-9975-8219-0.

2. Protocoale clinice

- 2.1 ROBU M., CORCIMARU I., MUSTEAȚĂ L., GOLUB A., BOGDANSCAIA N., TUZLUCOV P. Limfomul Hodgkin la adult. PCN-46, 2019. 31 p.

ADNOTARE

Golub Aliona

”Caracteristica recidivelor la pacienții cu Limfom Hodgkin, stadiile I și II”

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2023

Structura tezei: lucrarea este expusă pe 139 pagini de text electronic, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 202 titluri, 3 anexe, 112 de pagini de text imprimat, 49 de figuri, 35 de tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 22 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: limfom Hodgkin, stadiu I și II, recidive, tratament, factori de risc, supraviețuire.

Domeniul de studiu: Hematologie

Scopul studiului: studierea frecvenței, manifestărilor clinice, tratamentului recidivelor Limfomului Hodgkin clasic, stadiile locale pentru determinarea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor și optimizarea tacticii de tratament

Obiectivele studiului:

1. Determinarea frecvenței recidivelor limfomului Hodgkin în stadiile locale (I-II);
2. Analiza duratei remisiunilor complete în funcție de stadiul bolii (I-II), vârstă, localizarea focarului primar, tipului morfologic al limfomului Hodgkin;
3. Studiarea caracterului recidivelor limfomului Hodgkin în funcție de localizarea focarului primar, stadiul clinic, vârstă, tipul morfologic;
4. Evidențierea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor limfomului Hodgkin, stadiile locale;
5. Estimarea eficacității imediate a tratamentului recidivelor limfomului Hodgkin, stadiile locale;
6. Evaluarea rezultatelor la distanță a tratamentului recidivelor limfomului Hodgkin, stadiile locale;
7. Determinarea factorilor de prognostic nefavorabili în obținerea remisiunii complete în cazurile de recidive ale limfomului Hodgkin stadiile locale.

Noutatea și originalitatea științifică: De pe pozițiile unui studiu analitic au fost evaluate aspectele clinice și supraviețuirea fără progresie la 5 și 10 ani a pacienților cu LHc diagnosticați în stadiile I-II cu remisiuni complete, obținute după tratamentul de primă linie în Republica Moldova. O inițiativă de premieră a fost studierea frecvenței recidivelor în funcție de vârstă, localizarea focarului primar, gradului de răspândire a procesului tumoral cu determinarea factorilor de risc care contribuie la dezvoltarea recidivelor pentru optimizarea tacticii de tratament. De asemenea a fost estimat răspunsul nemijlocit și la distanță al tratamentului recidivelor care s-au dezvoltat la pacienții cu remisiuni complete ale LHc inițial diagnosticați în stadiile locale cu determinarea factorilor de prognostic nefavorabili în obținerea remisiunilor complete în cazurile de recidivă. A fost elaborat algoritmul de tratament atât al pacienților primari cât și cu recidive.

Problema științifică soluționată: determinarea factorilor de risc al dezvoltării recidivelor la pacienții cu LHc, stadiile locale vor contribui la individualizarea și optimizarea programelor de tratament și ca rezultat prelungirea duratei vieții și majorarea procentului de vindecare a acestor bolnavi.

Semnificația teoretică: rezultatele studiului au permis de a evidenția factorii de risc de dezvoltare a recidivelor cu elaborarea criteriilor de individualizare a tratamentului în LH, stadiile locale și vor contribui la lărgirea cunoștințelor în aspect clinic cu optimizarea tratamentului acestor pacienți. Studiul realizat constituie un aport important în completarea cercetărilor pacienților cu LH.

Valoarea aplicativă a lucrării: rezultatele obținute vor permite elaborarea unor recomandări practice în conduita specialiștilor hematologi pentru optimizarea tratamentului pacienților cu LH, stadiile locale. Rezultatele studiului au argumentat utilitatea și informativitatea metodelor de cercetare și tratament a pacienților cu LHc. Au fost identificate categoriile de vârstă a persoanelor mai frecvent afectate în LHc. A fost determinată frecvența recidivelor cu evidențierea factorilor de risc care au contribuit la dezvoltarea lor, evaluarea rezultatelor tratamentului recidivelor cu elaborarea algoritmului terapiei lor.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele obținute în studiu au fost implementate în practica cotidiană a Departamentului Hematologic și Centrului Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova și în procesul de instruire a studenților, rezidenților și medicilor DECMF la Disciplina de hematologie, Departamentul Medicină Internă a IP USMF „Nicolae Testemițanu”

АННОТАЦИЯ

Голуб Алёна

«Характеристика рецидивов у больных Лимфомой Ходжкина I - II стадии»

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук,
Кишинэу, 2023.

Структура диссертации: работа состоит из 139 страниц, содержит введение, 4 главы, заключение, выводы, список использованной литературы, который включает 202 источников, 49. графиков, 35 таблиц. Результаты исследований изложены в 22 публикациях, из них - 9 без соавторов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, I-II стадии, рецидивы, лечение, факторы риска, выживаемость.

Область исследования: Гематология. **Цель исследования:** изучение частоты, клинических проявлений, результатов лечения рецидивов классической формы лимфомы Ходжкина, локальных стадий для определения факторов риска развития рецидивов и оптимизации лечебной тактики.

Задачи исследования:

1. Определение частоты рецидивов лимфомы Ходжкина в локальных стадиях (I-II);
2. Анализ длительности полных ремиссий в зависимости от стадии болезни (I-II), возраста, локализации первичного очага, морфологического варианта лимфомы Ходжкина;
3. Изучение характера рецидивов лимфомы Ходжкина в зависимости от локализации первичного очага, клинической стадии, возраста, морфологического варианта;
4. Выявление факторов риска развития рецидивов лимфомы Ходжкина, локальных стадий;
5. Анализ непосредственной эффективности лечения рецидивов лимфомы Ходжкина, локальных стадий;
6. Изучение отдаленных результатов лечения рецидивов лимфомы Ходжкина, локальных стадий;
7. Определение неблагоприятных прогностических факторов для достижения полной ремиссии при рецидивах лимфомы Ходжкина локальных стадий.

Научная новизна и оригинальность исследования: С точки зрения аналитического исследования оценены клинические аспекты лимфомы Ходжкина (ЛХ). Была определена 5-ти, 10-ти летняя безрецидивная выживаемость больных с ЛХ диагностированных в I-II стадии с полными ремиссиями, полученными после первой линии лечения в Республике Молдова. Новизна диссертационной работы состоит в изучении частоты рецидивов в зависимости от возраста, локализации первичного очага, степени распространения опухолевого процесса и выявление факторов риска развития рецидивов, для оптимизации лечебной тактики. Также оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения рецидивов, развившихся у больных с полными ремиссиями ЛХ, первоначально диагностированных в локальных стадиях. Определены неблагоприятные прогностические факторы в плане достижения полных ремиссий у больных с рецидивами. Разработан алгоритм лечения как первичных, так и больных с рецидивами ЛХ.

Решенная научная проблема: определение факторов риска развития рецидивов у больных ЛХ, локальных стадий будет способствовать индивидуализации и оптимизации лечебных программ и, как следствие, продлению жизни и увеличению излечиваемости этих больных.

Теоретическая значимость работы: результаты исследования позволили определить факторы риска развития рецидивов с разработкой критериев индивидуализации лечения больных ЛХ, которые будут способствовать расширению знаний врачей в клиническом плане и оптимизации тактики лечения этих больных. Исследование имеет большое значение в ведении пациентов с ЛХ.

Практическая значимость: полученные результаты позволят разработать практические рекомендации для врачей-гематологов о тактике лечения больных с рецидивами ЛХ. Результаты выполненной работы аргументировали значимость и информативность методов исследования и лечения больных ЛХ. Выявлены возрастные категории лиц, с наиболее высокой заболеваемостью ЛХ. Определена частота рецидивов и выделены факторы риска, способствовавших их развитию. Проведена оценка результатов лечения рецидивов и разработан алгоритм их терапии.

Внедрение научных результатов: Результаты диссертационной работы внедрены в повседневную практику гематологического департамента института онкологии, Республики Молдова и в преподавание дисциплины гематология студентам, резидентам и врачам факультета непрерывного образования в области медицины и фармации Государственного университета медицины и фармакологии имени Николая Тестемицану. На основе данного исследования разработан алгоритм лечения больных с рецидивами ЛХ.

ABSTRACT

Golub Aliona

"Characteristics of recurrences in patients with Hodgkin's lymphoma, stages I and II"

Doctoral Thesis in Medicine, Chisinau, 2023

Thesis Structure: The paper consists of 139 pages of electronic text and includes an introduction, four chapters, synthesis of the obtained results, conclusions and practical recommendations, a bibliographic index of 202 references. It also includes 49 figures, 35 tables, and 3 annexes. The results obtained are presented in 22 scientific papers.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, stage I and II, relapses, treatment, risk factors, survival.

Study domain: Hematology

Study purpose: To study the frequency, clinical manifestations, and treatment of recurrences of classic Hodgkin's lymphoma, local stages, in order to determine the risk factors of Hodgkin's lymphoma relapses and optimize treatment tactics.

Objectives:

1. To determine the frequency of Hodgkin's lymphoma relapses, local stages (I-II);
2. To analyze the duration of complete remissions depending on the stage of the disease (I-II), age, location of the primary focus, and the morphological type of Hodgkin's lymphoma;
3. To study the character of Hodgkin's lymphoma relapses depending on the location of the primary focus, clinical stage, age, and morphological type;
4. To highlight the risk factors of Hodgkin's lymphoma relapses, local stages;
5. To estimate the immediate effectiveness of treatment of Hodgkin's lymphoma relapses, local stages;
6. To evaluate the follow-up treatment results of Hodgkin's lymphoma relapses, local stages;
7. To determine unfavorable prognostic factors in obtaining complete remission in cases of Hodgkin's lymphoma relapses, local stages.

The novelty and scientific originality of the thesis: The analytical study evaluated the clinical aspects and the 5- and 10-year progression-free survival of LHC patients diagnosed in stages I-II with complete remissions after first-line treatment in the Republic of Moldova. A premiere initiative was the study of the frequency of relapses according to age, the location of the primary focus, the degree of spread of the tumor process, and the determination of risk factors associated with the development of relapses to optimize treatment tactics. The direct and follow-up treatment responses of relapses in patients with complete remissions of LHC initially diagnosed in local stages with the determination of unfavorable prognostic factors in obtaining complete remissions in cases of recurrence were also estimated. A treatment algorithm for both primary and relapsed patients was developed.

The scientific problem solved in the thesis: Determining the risk factors for the development of relapses in patients with LHC, local stages, will contribute to treatment individualization and optimization and, as a result, prolong the lives and increase the percentage of healing of these patients.

Theoretical Importance of the study: The results of the study highlighted the risk factors for the development of relapses, elaborating criteria for individualizing treatment in LH, local stages, and broadening knowledge in terms of clinics, optimizing the treatment of these patients. The study is an important contribution to complementing the research of patients with LH.

The applicative value of the study: The obtained results will allow the elaboration of some practical recommendations in the hematology specialists' practice in order to optimize the treatment of patients with local stages of LH. The results of the study supported the usefulness and informativeness of research and treatment methods for LHC patients. The age categories of people most frequently affected by LHC were identified. The frequency of relapses was determined by highlighting the risk factors and evaluating the results of relapse treatment with the development of the therapy algorithm.

Implementation of scientific results: The results obtained in the study were implemented in the daily practice of the Hematology Department and Diagnostic Consultative Center of MSPI Oncology Institute of the Republic of Moldova, and in the training of **DECMF** students, residents, and doctors in Hematology, Department of Internal Medicine, *Nicolae Testemitanu* SUMPh.