

**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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

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

Autor:

GOLUB Aliona

CHIȘINĂU, 2023

© Golub Aliona, 2023

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	10
1. CONCEPȚIILE CONTEMPORANE DESPRE LIMFOMUL HODGKIN	
1.1.Difiniția, date epidemiologice și istoricul.....	16
1.2.Progresul în tratamentul LH	18
1.3.Repere conceptuale privind factorii de prognostic în dezvoltarea recidivelor LH.....	24
1.4.Aspecte moderne de tratament ale recidivelor LH.....	29
1.5.Concluzii la capitolul 1.....	35
2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE	
2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică.....	36
2.2.Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor.....	41
2.3. Metodele de procesare statistică și analiza rezultatelor.....	44
2.4.Caracteristica clinică a pacienților cu recidive.....	46
2.5. Tratamentul pacienților cu recidive.....	48
2.6. Concluzii la capitolul 2	50
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 remisiuni complete obținute după prima linie de tratament în funcție de vârstă, gen și tipul morfologic.....	51
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.....	54

3.3. Supraviețuirea pacienților cu LH, stadiile I-II cu remisiuni complete, obținute după tratamentul de primă linie.....	61
3.4. Frecvența recidivelor și caracteristica lor clinică în funcție de vârstă, gen și tipul morfologic. Caracterul, perioada apariției recidivelor, și factorii de risc de dezvoltare a lor.....	65
3.5. Frecvența recidivelor în funcție de localizarea focarului primar, stadiul bolii și dimensiunile tumorii. Factorii de risc de dezvoltare a recidivelor.....	72
3.6. Concluzii la capitolul 3.....	82
4. Tratamentul recidivelor care s-au dezvoltat la pacienții cu Limfom Hodgkin, stadiile locale cu remisiuni complete, obținute după terapia de primă linie.	
4.1. Rezultatele imediate ale tratamentului recidivelor pacienților cu LHc, stadiile locale cu remisiuni complete obținute după tratamentul de I linie în funcție de programul de terapie aplicat, vârstă și stadiul clinic.....	83
4.2. Rezultatele imediate ale tratamentului în funcție de perioada apariției recidivelor și caracterul lor.....	92
4.3. Rezultatele la distanță ale tratamentului pacienților cu recidive ale LHc.....	97
4.4. Concluzii la capitolul 4	102
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	103
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	111
BIBLIOGRAFIE.....	113
ANEXA 1 Chestionarul de evaluare a pacienților incluși în studiu.....	131
ANEXA 2 Certificat de inovator nr. 5918.....	134
ANEXA 3 Act nr. 40 de implementare a inovației.....	135
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	136
CV-ul AUTORULUI.....	137

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. Studiul 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 limfomul Hodgkin forma clasică (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 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.

Valoarea aplicativă a lucrării: 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 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.

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 выявления 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.

LISTA ABREVIERILOR

CD – Cluster de diferențiere

GHSG – German Hodgkins Lymfoma Study Group

EORTC – European Organization for the Research and Treatment of Cancer

NCIC/ECOG – National cancer Institute of Canada / Eastern Coperative Oncology Group

LH – Limfom Hodgkin

LHc. – Limfom Hodgkin forma clasică

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

IMSP – Instituție Medicală Sanitară Publică

REAL – Revised European American Lymphoma

AGS – analiza generală a sângelui

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

LDH – lactat dehidrogenaza

MTI –indexul toraco-mediastinal

IPI – indici de prognostic internațional

IPS. – Internațional prognostic Scor

EBV – virus Ebstein-Bar

HLA – Human leukocyte antigen

BCL – factor proteic intracelular

G-CSF – colonii granulomonocitare

CT – tomografie computerizată

RMN – rezonanță magnetică nucleară

PET/CT – tomografie computerizată cu emisie de pozitroni

PChT – polichimioterapie

RT – radioterapie

RC – remisiune completă

RP – remisiune parțială

CSH – celule stem hemopoietice

TACS – transplant de celule stem

LHNPL – limfom Hodgkin nodular cu predominanță limfoidă.

Î - intervalul de încredere

INTRODUCERE

Actualitatea temei

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, 4, 5]. În Africa de Nord și Orientul Mijlociu – 1,45 și în Asia de Est – 1,18 la 100 000 de locuitori [1, 2, 6]. În Republica Moldova morbiditatea constituie 1,47 la 100.000 de locuitori [7, 8]. LH se poate dezvolta la persoanele de orice vârstă, atât la copii cât și la adulți. În prezent se evidențiază un apogeu al morbidității care revine la persoanele cu vârsta de 16-35 de ani cu maximum la vârsta de 25 de ani [9-12]. Prin urmare maladia frecvent se dezvoltă la persoanele tinere, apte de muncă ce constituie o problemă social economică importantă.

Până la mijlocul sec. XX LH era considerat o maladie cu un prognostic fatal. Însă ulterior LH a devenit una din primele tumori maligne cu un potențial major de-a fi curabilă [13, 14]. Aceasta se datorează schimbării concepțiilor patogeniei și atitudinii față de tratamentul LH. Elaborarea și implementarea programelor contemporane de terapie în ultimii 20-30 de ani considerabil au îmbunătățit rezultatele tratamentului la pacienții cu LH. Optimizarea și standardizarea chimioterapiei, aplicarea pe larg în practica clinică a metodelor contemporane de diagnostic a permis de a majora supraviețuirea de mai mult de 10 ani până la 60% [15, 16].

În stadiile locale supraviețuirea de lungă durată de 10 ani și mai mult depășește 90% [17, 18, 19]. Așa supraviețuire semnificativă în stadiile locale a devenit posibilă datorită implementării regimurilor de polichimioterapie (PChT) în combinație cu radioterapie (RT) ce asigură o înaltă frecvență a remisiunilor complete, care depășesc 95% [20, 21, 22].

Tratamentul LH este un model de succes în eradicarea tumorii maligne. Însă este necesar studierea nu doar a succeselor dar și a insucceselor. Deși eficacitatea tratamentului LH este înaltă la aproximativ 10-15% pacienți cu LH, stadiile locale după obținerea remisiunilor complete după tratamentul de prima linie mai devreme sau mai tardiv se pot dezvolta recidive [23, 24, 25]. În stadiile generalizate procentul recidivelor este cu mult mai înalt și constituie 25-50% [14, 26, 27].

Prognosticul la pacienții cu recidive deseori este nefavorabil și prezintă pericol pentru viață. Cauzele dezvoltării recidivelor, îndeosebi în stadiile locale ale LH nu sunt pe deplin studiate. Dezvoltarea recidivelor fără îndoială influențează negativ asupra prognosticului și duratei vieții pacienților cu LH. 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 optimală de tratament [25]. Problema evoluției clinice, tratamentul și prognosticul recidivelor LH își păstrează actualitatea și în prezent. Pacienții cu recidive ale LH prezintă un grup divers de bolnavi din punct de vedere a evoluției clinice și prognostic, posibil în funcție de factorii nefavorabili care au contribuit la dezvoltarea recidivelor.

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 [28, 29]. 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 [30, 31, 32]. 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 [14, 33, 34]. 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 [14, 35]. 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 lucrării 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. Studiarea 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 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 morfologice și imunohistochimice au fost efectuate în laboratorul morfologic al Institutului Oncologic. Investigațiile hematologice: hemograma, cercetarea histologică a măduvei oaselor au fost efectuate în laboratorul hematologic al IMSP Institutul Oncologic. Pentru aprecierea rezultatelor la distanță a fost folosită metoda life-table de formare a curbelor de supraviețuire propusă de Kaplan E și Meier D.

Noutatea și originalitatea studiului

Au fost studiate frecvența, manifestările clinice și tratamentul recidivelor pacienților cu limfom Hodgkin forma clasică 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 grupului de pacienți 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.

Semnificația teoretică 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 LHc.

Valoarea aplicativă a cercetării:

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 a pacienților cu LHc, ce includ cercetările hematologice, morfologice. 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.

Rezultatele așteptate:

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.

Aprobarea rezultatelor:

Cercetările științifice și materialele studiului au fost prezentate și discutate la forumuri 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).

Rezultatele științifice obținute ale cercetării au fost prezentate și discutate în cadrul ședinței catedrei din 20.12.2022 (procesul verbal nr.7 din 20.12.22), aprobate în cadrul Seminarului Științific de Profil din 15.03.23 (procesul verbal nr. 13 din 15.03.23) și Consiliului Științific al USMF "Nicolae Testemițanu" din 23.03.23 (proces verbal nr.3 din 23.03.23).

La tema tezei au fost publicate 22 lucrări inclusiv articole în reviste (8 la număr), categoria B – 4, categoria C – 4; teze în lucrările conferințelor și congreselor științifice naționale și

internaționale – 11, publicații fără coautori – 9, dintre care în calitate de raportor – 10, recomandări metodice - 2, protocol clinic-1, certificat de inovator -1.

Sumarul compartimentelor tezei.

Teza este structurată tradițional cuprinde adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole.

În partea introductivă a lucrării sunt prezentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, scopul și obiectivele, noutatea științifică și importanța teoretică cu valoarea aplicativă a lucrării și aprobarea rezultatelor.

Teza este structurată tradițional și constă din introducere, revista literaturii tematice (Capitolul 1), prezentarea materialului clinic și a metodelor de cercetare (Capitolul 2), prezentarea datelor proprii (Capitolele 3, 4), analiza și sinteza rezultatelor, concluzii, recomandări practice și anexe.

Teza este expusă pe 139 de pagini dactilografiate. Materialul iconografic include 49 figuri, 35 tabele. Lucrarea dată este fundamentată pe 202 surse bibliografice, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie, anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului.

În **Introducere** este descrisă situația în domeniul de studiu și argumentată actualitatea temei de cercetare. Sunt reflectate datele statistice privind frecvența LH în lume, precum și în Republica Moldova. Sunt prezentate realizările și problemele de cercetare a LH. Este motivată ipoteza de lucru, argumentat scopul și sunt trasate obiectivele cercetării. Succint este expusă noutatea științifică și valoarea aplicativă a rezultatelor obținute, importanța lor științifică și în practica medicală.

Capitolul 1- **„Conceptiile contemporane despre Limfomul Hodgkin”**- conține viziuni conceptuale contemporane privind aspectele epidemiologice, sunt relatate informațiile contemporane selectate din literatura de specialitate. Sunt 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. 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 limfomului Hodgkin după tratamentul de primă linie.

În Capitolul 2- **„Caracteristica materialului de observație clinică și a metodelor de cercetare”**- se prezintă caracteristica generală a lotului studiat care include 506 pacienți cu limfom Hodgkin forma clasică diagnosticată, inițial, cu stadiile I-II, cu remisiuni complete,

obținute după terapia de primă linie și 99 bolnavi cu recidive, care s-au dezvoltat din numărul total de bolnavi cu remisiuni complete incluși în acest studiu (506). 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. În acest capitol este prezentat design-ul cercetării și formula de calcul al eșantionului lotului de studiu, metodele de prelucrare statistică.

În Capitolul 3 ” **Frecvența, caracterul și factorii de risc de dezvoltare a recidivelor la pacienții cu Limfom Hodgkin forma clasică, stadiile locale**” sunt reliefate caracteristica clinică a pacienților cu LHc diagnosticați inițial în stadiile locale (I-II) cu remisiuni complete obținute după prima linie de tratament în funcție de vârstă, gen, tipul morfologic, localizarea focarului primar, gradul de răspândire a procesului tumoral. A fost determinată frecvența generală a recidivelor și în funcție de varianta morfologică, stadiul bolii, localizarea focarului tumoral primar, dimensiunile tumorii cu evidențierea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor. A fost estimată perioada apariției recidivelor și caracterului lor. A fost apreciată supraviețuirea fără progresie la 5 și 10 ani a întregului grup de pacienți incluși în studiu și în funcție de vârstă, tipul morfologic, stadiul LHc.

În Capitolul 4 ” **Tratamentul pacienților cu recidive ale Limfomului Hodgkin clasic, stadiile locale**” se conține analiza evoluției și rezultatelor înregistrate ale tratamentului complex al recidivelor LHc, stadiile locale după tratamentul de I linie în funcție de programul de terapie aplicat, vârstă și stadiul clinic. Sunt descrise rezultatele imediate ale tratamentului în funcție de perioada apariției recidivelor și caracterul lor. A fost efectuată analiza supraviețuirii globale a pacienților cu recidive și supraviețuirea fără progresie în funcție de programul de tratament după care a fost obținută remisiunea completă, vârstă, stadiul clinic și caracterul recidivelor.

Rezultatele studiului și importanța lor au fost expuse în sinteză, concluzii generale și recomandări practice.

Sinteza rezultatelor obținute este un compartiment de analiză și concluzii argumentate asupra rezultatelor investigațiilor proprii confruntate cu evidențele și opiniile expuse în literatura de specialitate cu referire la domeniul abordat.

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

1. CONCEPȚIILE CONTEMPORANE DESPRE LIMFOMUL HODGKIN

(revista literaturii)

1.1 Diferența, date epidemiologice și istoricul

Limfomul Hodgkin (LH) este o tumoare malignă care se dezvoltă din țesutul limfatic. LH este una din puținele maladii oncologice care în ultimii 30-40 de ani se poate considera curabilă. Morbiditatea LH în Republica Moldova constituie 1,47 la 100000 de locuitori [7]. În țările Europene morbiditatea este 2,2 – 3,58 la 100 000, în Africa de Nord și Orientul Mijlociu – 1,45 și în Asia de Est – 1,18 la 100000 de locuitori [1, 2, 6]. În SUA și în Federația Rusă morbiditatea LH constituie 2,8 și 2,2 la 100000 de populație, respectiv [3, 4, 5, 16, 36]. LH se poate dezvolta la orice vârstă. În prezent se evidențiază un apogeu al morbidității LH care revine la vârsta de 18-35 de ani cu maximum la vârsta de 25-30 de ani și al doilea pic după vârsta de peste 50 de ani [37-40]. Morbiditatea înaltă la o vârstă tânără constituie o problemă social economică importantă [25].

Această maladie pentru prima dată a fost descrisă în anul 1832 de medicul englez Thomas Hodgkin [41]. În anul 1865 Samuel Wilks a propus ca această patologie să fie numită maladia Hodgkin [17]. Mai târziu a început să fie utilizat termenul „limfogramulomatoza”, propus în anul 1898 de Karl Šternberg [42,43]. Acești termeni au fost utilizați timp îndelungat și doar în anul 1998 la cel de al patrulea Simpozion internațional consacrat limfogramulomatozei a fost schimbată denumirea „maladia Hodgkin” în „Limfomul Hodgkin”, care este folosit până în prezent.

În anul 1890 Березовский С.Я [44] și în anul 1898 Šternberg [45] au descris celulele gigante caracteristice pentru afectarea ganglionilor limfatici, iar în anul 1902 D. Reed [46] a efectuat caracteristica morfologică detaliată a acestor celule cu ilustrarea lor.

D. Reed a propus că anume aceste celule constituie substratul morfologic al LH. Ulterior aceste celule au primit denumirea de celule Reed-Šternberg, iar în Rusia au fost numite celule Березовский-Šternberg. Timp îndelungat determinarea genezei acestor celule a fost dificilă, se presupunea că provin din linia monocitară-macrofagală-histiocitară.

Ulterior, odată cu dezvoltarea metodelor de imunofenotipare și citogenetice a fost posibil determinarea originii acestor celule. S-a constatat că celule specifice Reed-Šternberg provin din B- limfocite și poartă pe suprafața lor receptorii CD 15, CD 30 [30, 47].

Jackson și Parker [48] în anul 1944 au prezentat prima clasificare histologică a LH care includea 3 forme: paragranulom, granulom și sarcom, iar în 1966 Lukes și Butler [49] au propus

o nouă clasificare la început 6 forme, apoi 4 variante și anume: predominanță limfocitară, scleroză nodulară, celularitate mixtă și depleție limfocitară [50]. Mulți ani n-au fost efectuate modificări în această clasificare și doar în anul 1989 K. A. Mc Lennam cu coautori au propus ca în forma scleroză nodulară, în funcție de componența celulară a nodulilor să fie evidențiate două subtipuri: cu celularitate mixtă în noduli (tip I) și cu depleție limfocitară în ei (tip II) [51]. Aceste date au fost elucidate și în lucrarea a A. Lișinski în 2001 (efectuată în Republica Moldova) [52]. Ulterior în clasificarea Europeană-Americană a tumorilor limfoide (Revised European American Lymphoma-REAL,1994) [53] a fost evidențiat o nouă formă sub denumirea Limfomul Hodgkin nodular cu predominarea limfocitară, care a fost inclusă în Clasificarea OMS din 2001, 2008, 2016 revizuită în 2017 [54, 55, 56]. LH nodular cu predominare limfoidă (LHNPL) este o formă de sine stătătoare cu o patogenie și imunofenotip ce diferă de forma clasică a LH cu prezența CD 20 pozitiv, și se deosebește printr-o evoluție mai lentă. Această formă constituie 5% din LH, se poate dezvolta la orice vârstă, preponderent la persoanele cu vârsta 35-50 de ani [57-60]. În forma clasică a LH include 4 tipuri morfologice care se caracterizează prin același imunofenotip [61-64] (Tabelul 1.1)

Tabelul 1.1. **Clasificarea morfologică a limfomului Hodgkin OMS (2016-2017)**

Limfomul Hodgkin	Variantele	Imunofenotipul substratului tumoral
Forma nodulară cu predominanță limfocitară		CD 20 ⁺ , CD 45 ⁺ , CD 30 ⁻ , CD15 ⁻ (în unele cazuri expresie pozitivă), BCL-6 +/-, PU.1 ⁺ , y-chain ⁺ , BoB1 ⁺ , MUM.1/ ⁺ .
Forma clasică	<ul style="list-style-type: none"> • predominanță limfocitară • scleroză nodulară (tip I și II) • celularitate mixtă • depleție limfocitară 	CD 30 ⁺ , CD 15 ⁺ , CD 20 ⁻ , CD45 ⁻ , PAX5 (expresia nucleară slabă), BoB1 ⁻ , MUM.1 ⁺ .

În LH clasic cu predominare limfoidă se determină o proliferarea difuză a limfocitelor, uneori și histiocitelor, puține celule Reed-Șternberg [65, 66]. LH cu predominare limfoidă constituie până la 5%.

Limfomul Hodgkin clasic tipul scleroză nodulară reprezintă 60-80% din totalitatea pacienților cu LH diagnosticați [67, 68, 69]. Această variantă afectează preponderent persoanele tinere, (15-35 de ani) în special genul feminin și frecvent debutul are loc în mediastin [58, 64]. Aproximativ 70% din pacienți sunt diagnosticați în stadiile locale [52, 70, 71]. Nodulii limfatici a acestei variante cuprind numeroase benzi fibroase care le modifică foarte mult structura internă, iar capsula ganglionară este mult îngroșată-sclerozată, caracteristic este prezența celulei Șternberg-Reed așa numite de tipul lacunar, care au un nucleu monolobat sau multilobat un nucleu mic și citoplasma abundentă palidă. Scleroză nodulară a fost subclasificată în tipul I și II în funcție de frecvența prezenței celulelor lacunare Reed-Șternberg și a limfocitelor normale. În tipul II există un număr mare de celule Reed-Șternberg cu o semnificație evoluție mai severă [58, 67, 72].

Limfomul Hodgkin clasic tipul mixt-celular este în regresie în 15-30% cazuri [70, 71, 73]. Mai frecvent se dezvoltă la copii și persoanele în etate, genul masculin și se asociază în 75% cu infecția virală Ebstein Barr (EBV) [74 -79]. Pentru acest tip este caracteristic celularitate polimorfă constituită din histiocite, plasmocite, eozinofile, neutrofile și multe celule Reed-Șternberg. Celulele Șternberg-Reed au aspect clasic (celule mari cu nucleu bilobat, nucleu dublu sau multipli și un nucleol mare). Sunt prezente focare de necroză, fibroză.

Tipul depleție limfocitară al LH este diagnosticat rar până la 1-5% din cazuri cu o evoluție mai agresivă și cu un prognostic mai puțin favorabil [69, 80, 81]. Se caracterizează prin micșorarea considerabilă a limfocitelor și prezența multor celule Reed-Șternberg, cu fibroză difuză. Acest tip morfologic mai frecvent se întâlnește la pacienții cu HIV.

1.2. Progresul în tratamentul LH

Primele tentative de tratament ale pacienților cu LH au fost încercările de înlăturare chirurgicală a zonelor afectate în anii 1850 de Billrot și A. Winiwarter care nu au fost însoțite de succes, deoarece în scurt timp se dezvoltau recidive [82]. De aceea peste un timp oarecare ambii chirurghi s-au expus împotriva acestei metode de tratament argumentând că intervențiile chirurgicale contribuie la generalizarea maladiei și apariția recidivelor [82].

Tratamentul LH a cunoscut mari progrese de la primele încercări de radioterapie. W. A. Pussey în anul 1902 [83] pentru prima dată a folosit în tratamentul LH iradierea cu razele X care au fost descoperite în 1896 de către Rentghen [84]. Odată cu dezvoltarea aparatului și tehnologiei de iradiere cu megavoltaj a făcut posibilă iradierea cu doze tumoricide a formațiunilor tumorale și ca rezultat s-a observat că în unele cazuri maladia poate fi curabilă.

În anul 1925 R.Gilbert reeșind din concepțiile metastazării prin căile limfatice a propus iradierea nu doar a ganglionilor limfatici măriți dar și a zonelor adiacente lor [85]. În anul 1950 V. Peters (Toronto, Canada) a publicat rezultatele tratamentului bolnavilor cu LH în decurs de 20 de ani conform programului propus de R. Gilbert. Rezultatele cercetărilor efectuate de V. Peters au arătat posibilitatea vindecării unui grup mare de pacienți [86]. Metoda propusă de R. Gilbert și perfecționată de V. Peters și H. Kaplan (Stanford) a primit denumirea de radioterapie (RT) după programul radical [87]. Aproape până la sfârșitul anilor 1970 această terapie a fost metoda de elecție în tratamentul bolnavilor cu stadiile I-III al LH.

Studierea rezultatelor radioterapiei după programul radical a arătat că eficacitatea a fost înaltă doar în stadiile locale cu un prognostic favorabil [88, 89, 90]. Însă aceștea reprezintă un grup nu mare de bolnavi cu stadiile IA-IIA fără prezența unor factori nefavorabili.

Remisiuni complete au fost obținute până la 93-95% la care supraviețuirea fără recidive la 5 ani a constituit 80-82%. Însă la pacienții cu stadiile II A cu prezența factorilor nefavorabili și II B supraviețuirea fără recidive la 5 ani la aplicarea doar a radioterapiei după programul radical a fost mult mai joasă 35-43% [88, 90]

Rezultatele nesatisfăcătoare ale RT la pacienții cu semne de intoxicare și în stadiile generalizate au impus cercetătorii să caute noi posibilități de tratament ale acestei maladii și anume combinarea RT cu chimioterapie (ChT).

Pentru prima dată în anul 1940 în calitate de remediu citostatic a fost utilizat chlormetinul (mustargen, embihin) – derivat al ypritei [91]. Ulterior după o perioadă oarecare au apărut și implementate în tratamentul LH și alte preparate ca: vinblastină, ciclofosfamidă, vincristină, metotrexat, procarbazină, clorambucil (leukeran) în regim de monoterapie, ulterior în combinație cu RT. Însă aplicarea acestor preparate în regim de monoterapie au avut doar un efect temporar care în scurt timp era urmat de dezvoltarea recidivelor. Un efect cu mult mai înalt a fost posibil de obținut în rezultatul efectuării chimioterapiei combinate din mai multe preparate citostatice.

În 1964 V. DeVita a propus să fie utilizată combinația a patru chimiopreparate: mustargen, oncovin, procarbazină și prednisolon în decurs de 14 zile cu intervalul de 2 săptămâni – polichimioterapie (PChT) numită schema MOPP. Primele date despre eficacitatea acestei scheme de PChT au fost publicate de V. DeVita și A. Serpick în anul 1967 [92], iar rezultatele la 5 ani – în anul 1970 [93]. Remisiuni complete au fost obținute la 84% pacienți (în studiu au fost incluși pacienții cu toate stadiile LH). Recidive au fost constatate în 34% cazuri.

Ulterior au avut loc diverse modificări ale PChT MOPP cu înlocuirea mustargenului cu ciclofosamidă sau clorambucil, iar vincristinul cu vinblastina. Eficacitatea acestor scheme a fost analogică.

În anul 1975 a apărut o altă combinație de PChT, schema ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastin, dacarbazina) propusă de G. Bonadonna cu coaut [94]. Inițial a fost utilizată doar în LH refractare, apoi ca metodă de inducere, care ulterior a devenit „standardul de aur” în tratamentul pacienților cu LH [95, 96, 97].

Întroducerea terapiei citostatice a ameliorat spectacular atât procentul cât și durata remisiunilor complete. LH care era considerat o maladie cu un prognostic fatal a devenit una din puținele tumori maligne cu un potențial major de-a fi curabilă. În anii 1970-1980 a devenit clar că PChT a permis hotărârea tratamentului bolnavilor cu LH, însă n-a micșorat numărul recidivelor. Este necesar de menționat, că RT după program radical așa cum și PChT pot asigura o eficacitate înaltă a rezultatelor imediate a tratamentului, însă la aproximativ 35-40% pacienți după o metodă sau alta mai devreme sau mai tardiv se pot dezvolta recidive ale maladei. Caracterul recidivelor fiind diferit în funcție de metoda aplicată.

După RT, de obicei, se dezvoltă noi focare ale LH, pe când după PChT au loc recidive locale [97]. Luând în considerație aceste date o altă etapă în tratamentul pacienților cu LH a fost tratamentul combinat (PChT+RT).

Elaborarea și implementarea programelor combinate de tratament (PChT+RT) au îmbunătățit considerabil rezultatele terapiei la pacienții cu LH. Aplicarea tratamentului combinat a permis majorarea supraviețuirii la 5 și 10 ani a pacienților cu LH care a atins 87% și 81%, respectiv [98-101]. Conform unor surse ale literaturii supraviețuirea la 10 ani constituie 90% [100].

În stadiile locale supraviețuirea de lungă durată la 10 ani și mai mult depășește 90% [16, 18, 102] iar de peste 15 ani perioada fără recidive constituie 81% - 74%. [6, 103]. Așa supraviețuire semnificativă în stadiile locale a devenit posibilă datorită implementării regimurilor de PChT în combinație cu RT ce asigură o înaltă frecvență a remisiunilor complete care depășesc 95% [22, 102, 104]. Ulterior pentru a mări eficacitatea tratamentului în stadiile generalizate și a evita cazurile refractare la începutul anilor 1990 au fost propuse scheme mai intensive de PChT ca programul Stanford V (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) și BEACOPP-14 (bleomicina, etopozid, doxorubicina, ciclofosfamida, oncovin, prednizolona, procarbazona) și BEACOPP-21 escaladat (bleomicina, etopozid, doxorubicina, ciclofosfamida, oncovin, prednizolona, procarbazona) [11, 105, 106].

Efectuarea acestor programe intensive a fost posibilă datorită implementării în practică a factorilor de creștere a coloniilor granulomonocitare (G-CSF). Aceste programe intensive ca programul Stanford V și BEACOPP escaladat au permis de-a obține o supraviețuire de 82% și 91 %, respectiv și în stadiile generalizate [106, 107, 108].

Tratamentul LH este un model de succes în eradicarea tumorii maligne. Succesele obținute au adus la o satisfacție a cercetătorilor care s-a manifestat printr-o stagnare în cercetare a LH în decurs de 15-20 de ani. Ulterior în rezultatul evidenței pacienților în decurs de 20-30 ani s-a observat că deși vindecarea de LH se poate obține într-un procent înalt suferă calitatea și durata vieții unor pacienți datorită complicațiilor tardive care se pot dezvolta în rezultatul tratamentului chimioradioterapeutic efectuat [107, 109, 110].

Evidența pacienților cu LH cu remisiuni complete și studierea supraviețuirii de peste 20-30 de ani a atras atenția că peste 15-20 de ani recidive și decesul pacienților cauzat de avansarea LH are loc doar în cazuri unice. Însă curba supraviețuirii peste 20 de ani se micșorează cu 20-30 % din care cauză a apărut necesitatea studierii cauzelor decesului acestor pacienți. A fost demonstrat că micșorarea supraviețuirii a avut loc din cauza complicațiilor grave ale tratamentului chimioradioterapeutic efectuat ca: tumorile secundare, leucemiile, patologiiile cardiace, pulmonare, tromboze și altele [109 - 115]. Aceste date au impus schimbarea viziunilor asupra programului terapeutic efectuat, determinarea factorilor pentru alegerea unei tactici de tratament cu efect maximal și consecințe negative la distanță minimale.

De aceea în prezent direcțiile principale în cercetarea LH sunt îndreptate spre determinarea factorilor de prognostic pentru optimizarea și individualizarea tacticii de tratament cu o maximalizare a eficacității și minimalizare a toxicității.

Astfel, a apărut întrebarea cum de efectuat tratamentul în primul rând a pacienților cu LH în stadiile locale care și sunt potențialul major pentru vindecare ca să fie evitate consecințele la distanță. Doar vindecarea acestei maladii nu este suficient. Standardul major al acestor pacienți trebuie să fie și calitatea vieții favorabilă îndelungată [106], deoarece pacienții în stadiile locale (I-II) 85%-90% se vindecă [2, 16, 116].

A apărut o etapă nouă în strategia tratamentului care să asigure un procent înalt de vindecare după terapia de prima linie și fără complicații ca: fertilitate, tumori secundare, toxicitate cardiacă, pulmonară, calitatea vieții.

Apariția și implementarea PET/CT în investigarea pacienților pentru determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral și determinarea eficacității tratamentului a permis de-a micșora numărul de cicluri de PChT, câmpurile și doza de iradiere. O metodă importantă în determinarea

eficacității tratamentului și prognosticului este PET/CT. Gallamini A et al., 2014 a arătat importanța semnificativă prognostică a răspunsului metabolic complet după 2 cicluri de PChT (PET - negativ) cu supraviețuirea pacienților fără recidive peste 3 ani a constituit 95%, iar în grupul de bolnavi cu activitate metabolică păstrată (PET- pozitiv) – 28 % [117]

Pentru determinarea eficacității tratamentului pacienților cu LH se folosește analiza datelor PET conform scării de 5 baluri [117, 118, 119].

La pacienții cu LH cu prognostic favorabil în cazurile de PET/CT negativ după 2 cicluri de PChT ABVD, se efectuează încă 1 ciclu de PChT ABVD, apoi RT doar la zonele afectate în doza de 30 Gy [120-123]. La pacienții la care PET/CT este pozitiv se aplică încă 2 cure de PChT BEACOPP apoi PET/CT și în cazurile de PET/CT negativ se continuă cu RT la zonele afectate în doză sumară de 30 Gy. Această tactică a devenit standard pentru pacienții cu LH, stadiile locale [122, 123] (Figura 1.1).

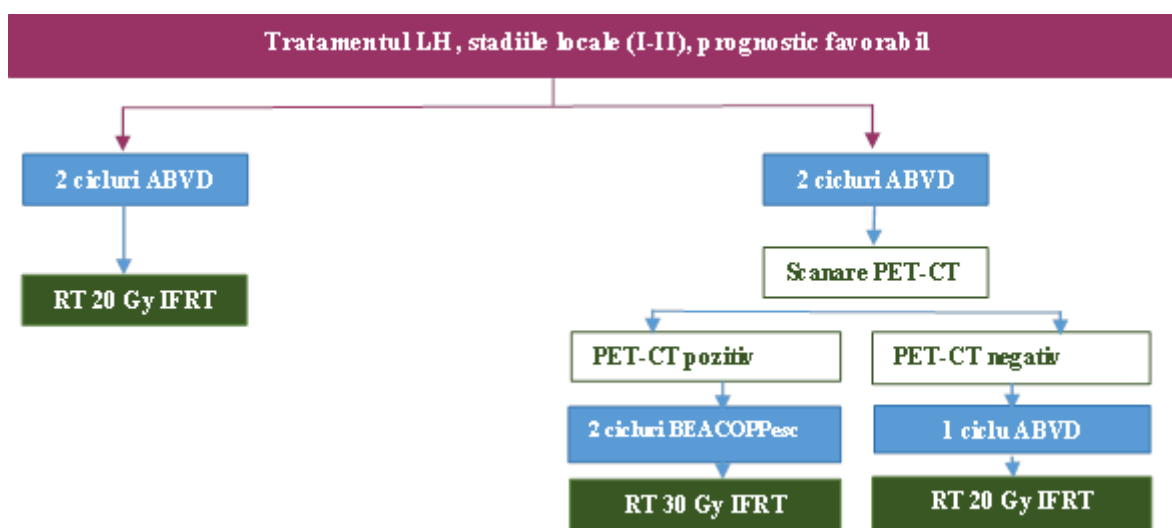


Figura 1.1. Algoritm de tratament în stadiile locale (I – II) ale LH, cu prognostic favorabil. În stânga este reprezentat algoritmul de tratament non-ghidat PET-CT, iar pe dreapta algoritmul ghidat după rezultatele PET-CT

În LH, stadiile locale (I-II) cu prognostic nefavorabil la fel se aplică tratamentul combinat cu intensificarea schemelor de PChT ghidat de PET/C [9] (Figura 1.2).

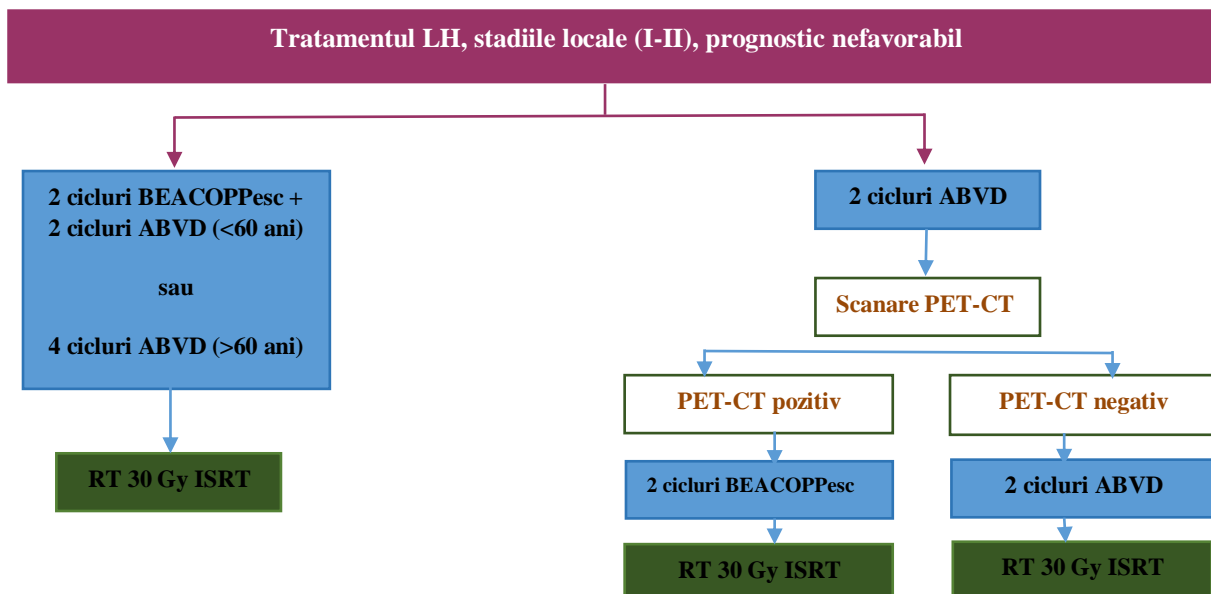


Figura 1.2. Algoritmul de tratament în stadiilor locale (I – II) ale LH, cu prognostic nefavorabil. În stânga este reprezentat algoritmul de tratament non-ghidat PET-CT, iar pe dreapta algoritmul ghidat după rezultatele PET-CT.

Ulterior a apărut întrebarea poate este posibil nu numai de micșorat doza și câmpurile dar și de evitat RT în stadiile locale pentru a micșora consecințele ulterioare. În rezultatul terapiei contemporane standard, care include 2-4 cicluri de PChT ABVD+RT 30 Gy la zonele afectate se vindecă 95% pacienți cu stadiile locale [19, 20, 21]. Aproximativ la 80 % din ei este suficient doar PChT [124]. Însă a apărut întrebarea cum de identificat acești 80% bolnavi la care se poate de exclus RT fără a micșora eficacitatea și care strategie este mai bună: standardul contemporan PChT+RT sau doar PChT.

Astfel, a apărut altă întrebare – doar PChT la toți pacienții sau este necesar de determinat la care bolnavi este suficient numai PChT?

Prin studii randomizate în baza ghidării tratamentului cu PET/CT la pacienții cu LH, stadiile locale fără conglomerate masive cu PET/CT negativ după 3 cicluri de PChT ABVD au fost selectați pacienții la care s-a efectuat RT la zonele afectate și alt grup fără RT. S-a observat că procentul recidivelor a fost mai mare (9,5%) la pacienții fără RT spre deosebire de grupul de bolnavi la care s-a efectuat și RT locală la focarele afectate (3,8%). Supraviețuirea la 3 ani a fost mai înaltă în cazurile când s-a efectuat și RT față de pacienții fără RT la zonele afectate (94,6 și 90,8%, respectiv) [125].

Aceste date au fost confirmate și de cercetările EORTIC/ LYSA/FIL H10 unde a fost demonstrat că în grupul de pacienți fără efectuarea RT la zonele afectate rezultatele au fost mai

joase. Supraviețuirea fără recidive peste un an la grupul de pacienți cu evoluție favorabilă PET/CT negativ cu RT la zonele afectate a fost egală cu 100%, la bolnavii fără RT - 94,9%, iar la pacienții cu evoluție nefavorabilă - 97,3% și 94,7%, respectiv [126].

Astfel, cercetările efectuate au arătat că RT aplicată la zonele afectate după PChT îmbunătățește rezultatele supraviețuirii fără recidive în comparație cu tratamentul doar cu PChT. De aceea deocamdată rămâne strategia optimală-tratamentul combinat care include 2-4 cicluri de PChT + RT la zonele afectate. Pe de altă parte pentru pacienții tineri toxicitatea RT provoacă mari griji și dacă ar fi posibil ca după 3-4 cicluri de PChT cu PET/CT negativ să fie doar evidența în dinamică prezintă o șansă de vindecare fără riscul de dezvoltare a tumorilor secundare induse de RT sau a patologiilor cardiovasculare, pulmonare etc.

Pentru a face careva concluzii definitive în strategia terapiei LH este nevoie de evidență de lungă durată, studierea și depistarea factorilor care ar contribui la determinarea grupului de pacienți la care s-ar putea de efectuat un tratament mai puțin intensiv și cazurile care vor necesita intensificarea terapiei pentru a evita apariția ulterioarelor recidive, adică elaborarea individualizată a tacticii de tratament.

1.3 Repere conceptuale privind factorii de prognostic în dezvoltarea recidivelor LH

Deși eficacitatea tratamentului este înaltă și potențialul de vindecare este mare la o parte din pacienți în stadiile locale până la 10-15%, iar în stadiile generalizate 35-40% la o etapă oarecare apar recidive chiar și în urma efectuării unui tratament intensiv chimioradioterapeutic combinat [22, 25, 127]. Unii autori evidențiază că deși eficacitatea tratamentului de primă linie este înaltă recidivele în stadiile locale pot fi până la 10-20% [128, 129, 130].

În ultimii ani, după cum s-a menționat, în tratamentul LH, îndeosebi în stadiile locale (I și II) este o tendință de a micșora numărul curelor de PChT, doza sumară și câmpurile RT pentru a evita complicațiile precoce (hemodepresie) și tardive (dezvoltarea tumorilor maligne induse de PChT și RT, patologii ale glandei tiroide, cardiace și alte) [102, 131, 132]. Însă nu este cunoscut dacă aceste programe de tratament sunt bine venite pentru toți pacienții cu LH, stadiile locale (I și II).

De aceea în ultimii ani cercetările sunt îndreptate spre determinarea factorilor de prognostic care vor contribui la determinarea individualizării tratamentului cu constatarea cazurilor care vor necesita o intensificare a terapiei și a celor pacienți la care va fi posibil de efectuat un tratament mai puțin intensiv fără a micșora eficacitatea lui.

Este necesar și actual de studiat caracterul recidivelor pentru a determina factorii de prognostic îndeosebi în stadiile locale (I și II) ale LH, deoarece acești pacienți și prezintă un potențial înalt de vindecare.

Foarte puțin sunt studiați factorii de risc de dezvoltare a recidivelor separat pentru stadiile locale ale LH. De obicei sunt analizate toate stadiile împreună sau mai frecvent doar stadiile generalizate [32, 33, 133]. 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 includere în majoritatea lucrărilor nu doar a pacienților cu recidive ale LH dar și bolnavii cu formele refractare ale maladiei, formând un singur grup de studiu [29, 30]. În publicațiile consacrate LH refractare la tratament și recidivelor se menționează unii factori ca: dimensiunile mari ale tumorii, localizarea în mediastin, numărul de zone afectate, prezența semnelor de intoxicație, vârsta pacienților [134-137].

Alți autori includ în factorii de prognostic nefavorabili stadiul maladiei, dimensiunile mari ale tumorii, tipul histologic, prezența anemiei, numărul limfocitelor micșorate în analiza generală a sîngelui, majorarea VSH, LDH [136, 138]. Contradictorii sunt datele lui Каплаков et al., care nu au observat influența asupra supraviețuirii așa parametri ca nivelul hemoglobinei, numărul de leucocite și limfocite [18].

Sunt lucrări în care se studiază însemnătatea prognostică a markerilor imunohistochimici în evoluția LH și dezvoltarea recidivelor [34, 139, 140].

Progresul științific a contribuit la apariția noilor posibilități de diagnostic și prognostic. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET/CT) permite determinarea activității țesutului tumoral cu certitudine în 98% cazuri [20, 141, 142].

LH este primul proces tumoral la care au fost elaborate criteriile de prognostic în baza PET/CT [143, 144]. Conform datelor literaturii rezultatele negative ale investigării PET/CT după 2 cure de PChT presupun o supraviețuirea la 5 ani fără recidive la 95% pacienți, însă în cazurile PET/CT pozitive supraviețuirea în aceeași termeni poate fi egală doar cu 12,8% [145]. Însă investigarea pacienților cu PET/CT până la tratament pentru determinarea gradului de raspândire și în perioada terapiei pentru determinarea eficacității este costisitoare și nu în toate instituțiile specializate este posibil de efectuat. De aceea este actual de studiat și de determinat dacă există și alți factori clinici de prognostic pentru personalizarea tratamentului.

În prezent este o etapă nouă în cercetarea LH în care se pune întrebarea cum de micșorat toxicitatea tratamentului și cum de îmbunătățit calitatea vieții acestor pacienți. Deoarece doar

vindecarea acestei maladii nu este suficient este necesar ca și viața acestor pacienți să fie calitativă. Un standard mai înalt pentru acești pacienți trebuie să fie starea favorabilă de lungă durată fără consecințe ale tratamentului atât în perioada precoce cât și tardivă a terapiei efectuate [16, 145].

Este important de menționat că factorii de prognostic variază la diferite grupuri de cercetători, dar în general la factorii de prognostic nefavorabili pentru stadiul I-II se referă: vârsta mai mare de 50 de ani, afectarea a 3 sau mai multor zone de noduli limfatici, VSH majorat-30 mm/oră și mai mult la prezența simptomelor de intoxicare generală, VSH mai mult de 50 mm/oră în absența simptomelor de intoxicare generală, variantele histologice depleție limfoidă și mixt celulară, la fel și afectarea masivă a ganglionilor mediastinali. Indexul toraco-mediastinal (MTI) mai mult de 0,3 [146].

În baza acestor factori de prognostic pacienții cu stadiul I și II au fost determinați în două grupuri, deoarece acești pacienți necesită tratament în volum diferit.

La pacienții cu stadii generalizate au fost evaluate influența vârstei, genul, tipurile histologice, stadiul bolii, masa tumorală, prezența semnelor de intoxicație generală, anemia, nivelul albuminei serice, VSH, fosfataza alcalină, leucocitoza, limfopenia, LDH și beta –microglobulina. În baza multiplelor studii au fost elaborați indici de prognostic internațional (IPI) care includ 7 factori (fiecare factor este = 1) care au semnificație statistică asupra supraviețuirii fără recidive a bolnavilor cu stadii generalizate:

- bolnavii cu stadiul avansat,
- vârsta mai mult de 45 ani,
- genul masculin, stadiul IV al bolii,
- nivelul hemoglobinei < 10,5 g/dl,
- albumina serică < 40g/l,
- leucocitoză > 15 x10⁹/l,
- limfopenie < 8%.

În absența acestor factori rata de supraviețuire la 5 ani fără recidive după tratamentul efectuat de prima linie la pacienții cu stadii avansate ale LH este de 80%, iar cazurile când există 5 factori de prognostic rata de supraviețuire este de 40%. Acest complex de predictorii a fost numit indice de prognostic internațional (internațional prognostic Scor-IPS) [19, 33, 147].

IPS care se bazează pe datele clinice și de laborator a fost elaborat în baza analizei la pacienții cu stadiile generalizate pentru determinarea grupului de bolnavi care necesită intensificarea tratamentului.

Deși s-au evidențiat mulți factori de prognostic multe centre științifice utilizează diferiți factori de prognostic ce influențează la formarea grupurilor de prognostic [31].

Astfel, pentru elaborarea tacticii de tratament au fost determinate următoarele grupuri de pronostic [31, 144, 148].

- 1) GHSG (German Hodgkins Lymphoma Study Group) (Tabelul 1.2)
- 2) EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) (Tabelul 1.3)
- 3) NCIC/ECOG (National Cancer Institute of Canada i Eastern Coperative Oncology Group) (Tabelul 1.4)

Tabelul 1.2. Criteriile de prognostic conform GHSG

Grupele de prognostic	GHSG
Stadiile incipiente, prognostic favorabil	Stadiile I-II fără factori de risc
Stadiile incipiente, prognostic nefavorabil	Stadiile I-II, cu factori de risc C sau D, însă fără factori de risc A și B
Formațiuni tumorale masive.	Stadiile I-II cu factorii de risc A și B. Stadiile III-IV
Factorii de risc	A-mediastinul masiv * B-Stadia E C-VSH majorată ** D- ≥ 3 zone de ganglioni limfatici

Notă: GHSG - (German Hodgkins Lymphoma Study Group) -Grupul German de studiu al LH

* Formațiune tumorală masivă a mediastinului – dimensiunea tumorii mai mare de 1/3 din diametrul cutiei toracice pe radiografia anterioară.

** VSH > 50 în stadiile A, VSH > 30 în stadiile B.

Tabelul 1.3. Criteriile de prognostic conform EORTC/GELA

Grupele de prgonostic	EORTC/GELA
Stadiile incipiente, prognostic favorabil	Stadiile I-II, afectarea mai sus de diafragmă fără factori de risc
Stadiile incipiente, prognostic nefavorabil	Stadiile I-II, afectare mai sus de diafragmă cu unul sau mai mulți factori de risc
Stadiile generalizate	Stadiile III-IV
Factorii de risc	A-mediastinul masiv * B-vârsta \geq 50 de ani C-VSH majorată ** D- \geq 4 zone de ganglioni limfatici

Notă: EORTC/GELA - European Organization for the Research and Treatment of Cancer / Groupe d' Etudedes Lymphomes del' Adult- Organizația Europeană de studiu și tratament al cancerului / Grupul de studiu al limfoamelor la adulți.

* Formațiune tumorală masivă a mediastinului – dimensiunea tumorii mai mare de 1/3 din diametrul cutiei toracice pe radiografia anterioară.

** VSH > 50 în stadiile A, VSH > 30 în stadiile B.

Tabelul 1.4. Criteriile de prognostic conform NCIC/ECOG

Grupele de prognostic	NCIC/ECOG
Stadiile incipiente, prognostic favorabil	Afectarea unui singur ganglion Varianta histologică depleție limfoidă și scleroză nodulară (dimensiunile g/l nu mai mult de 3 cm)
Stadiile incipiente, prognostic nefavorabil	Afectarea masivă a mediastinului Afectarea ganglionilor periferici sau intraabdominali
Stadiile generalizate	Stadiile III și IV
Factorii de risc	A vârsta > 50 ani B-varianta mixt celulară sau depleție limfoidă C-VSH > 50 D-afectarea mai mult de 4 ganglioni.

Datele diverse și chiar în unele cazuri contradictorii indică la necesitatea de a efectua studierea și determinarea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor la pacienții cu LH formă clasică stadiile I-II. Posibil că există și alți factori neidentificați care influențează la prognosticul LH. Aceste date arată și actualitatea problemei recidivelor LH și dictează necesitatea efectuării studiului în acest aspect.

1.4 Aspecte moderne de tratament ale recidivelor LH

Limfomul Hodgkin (HL) este, o boală curabilă cu un potențial înalt de vindecare. La utilizarea programelor contemporane de tratament a LH clasic recidivele se dezvoltă la 10-30% pacienți în funcție de stadiul clinic, factorii de prognostic și caracterul terapiei de primă linie [149-153].

Conform datelor literaturii la pacienții cu stadiile locale recidivele au loc în 10-15%, în stadiile generalizate - 35-40% [23,24,25,154].

O parte din recidive -75% se dezvoltă în primul an după obținerea remisiunii complete, în 20-25% în decursul anului doi și restul 5% după 2 ani [39, 149, 155]. Recidivele care se identifică până la 12 luni sunt numite precoce, iar în cazurile dezvoltării lor după 12 luni de la obținerea remisiunii complete-tardive.

Tactica de tratament a recidivelor este necesar de elaborat în funcție de perioada dezvoltării (precoce sau tardivă), stadiul evaluat al recidivei.

Pentru determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral la pacienții cu recidive înainte de tratament se efectuează investigațiile după aceeași schemă ca și a bolnavilor primar diagnosticați înainte de terapia de primă linie. Eficacitatea tratamentului este mai înaltă la pacienții cu recidive tardive spre deosebire de cele precoce [39, 156].

În cazul recidivelor tardive tactica de tratament este aplicarea terapiei de primă linie (ABVD, BEACOPP) în funcție de stadiul clinic al recidivei. Remisiunile complete repetate pot fi obținute până la 70-75% cazuri [39, 156]

Recidivele precoce necesită efectuarea tratamentului cu programe de PChT mai intensive (CEP, B-CAV, CEVD, DEXA-BEAM și altele). Însă, chiar și la aplicarea schemelor intensive de PChT eficacitatea este joasă remisiunile complete pot fi obținute doar la 40-50% pacienți [11, 153, 157, 158].

Un progres remarcabil în tratamentul recidivelor a fost atins după introducerea pe larg a autotransplantului cu celule stem hematopoetice. La pacienții cu recidive precoce cu vârsta până la 50-60 de ani metoda de elecție este chimioterapia doze mari cu autotransplant medular cu celule stem, care poate fi utilizat și la pacienții cu recidive tardive cu prezența formațiunilor tumorale de dimensiuni mari [39, 159, 160]. Transplantul autolog de celule stem hemopoetice (ASCT) include câteva etape: tratamentul citoreductiv cu 2-3 cicluri de PChT de linia a doua, după care stimularea și colectarea celulelor stem hemopoietice, ulterior doze mari de chimioterapie urmată de întoarcerea celulelor stem [153, 156].

Deși sunt cunoscuți unii factori de prognostic în funcție de care și s-au format grupurile cu prognostic favorabil și nefavorabil, posibil mai sunt careva factori de risc în dezvoltarea recidivelor LH care nu sunt cunoscuți. De aceea este actual studierea factorilor care pot contribui la dezvoltarea recidivelor LH, în deosebi în stadiile locale, care au potențial înalt de vindecare.

Dezvoltarea recidivelor fără îndoială influențează negativ asupra prognosticului și duratei vieții pacienților cu LH. Recidivele LH prezintă o problemă destul de importantă atât în plan diagnostic cât și de tratament.

În rezultatul chimioterapiei în doze mari urmată de transplantul de celule stem autolog vindecarea are loc în aproximativ 50% cazuri, urmată de consolidare la pacienții cu risc înalt de recidive [35, 161, 162, 163]. În chimioterapia de salvare pentru LH recidivant sunt utilizate regimuri combinate ca ICE (ifosfamidă, carboplatină și etoposidă) [164], DHAP (dexametazonă, cisplatină și cytarabină) [165], ESHAP (etoposid, metilprednisolona, citarabina și cisplatină) sau regimuri combinate care conțin gemcitabină, cum ar fi PIB: gemcitabină, dexametazonă și cisplatină, IGEV (ifosfamidă, gemcitabină, vinorelbine) și bendamustină în combinație cu gemcitabină [166]. În rezultatul acestor regimuri de PChT de obicei, se obțin remisii parțiale (RP) la aproximativ 45-90% pacienți, iar remisii complete (RC) doar în 13-26% [164-167]. După finalizarea acestui tratament este necesar de efectuat PET/CT pentru evaluarea eficacității terapiei utilizate și aprecierea conduitei ulterioare de tratament [168, 169, 170]. Este important să fie obținut un rezultat negativ la evaluarea PET/CT după tratament înainte de a urma doze mari de chimioterapie și transplantul de celule stem autolog [167].

Terapia de inducere, urmată de PChT doze mari și autotransplant cu celule stem hematopoetice a majorat aproximativ de 2 ori remisii complete care constituie 60-80% cu o supraviețuire la 3 ani până la 40-60% cazuri [39]. Însă la 40-50% pacienți și după chimioterapia doze mari cu autotransplant de celule stem apar recidive [39, 163, 171]. În aceste cazuri se poate de efectuat allotransplant de celule stem cu etapa de citoreducție. Însă acest program de tratament poate fi efectuat doar în secții specializate care nu sunt în multe instituții medicale hematologice în același timp și în R. Moldova. În aceste cazuri ca opțiune terapeutică rămâne doar PChT. În stadiile locale ale recidivelor fără simptome de intoxicare generală, lipsa eficacității PChT se poate de aplicat și radioterapia la focarul tumoral [144]. În unele cazuri la prezența unui singur focar tumoral refractar la chimioterapie și radioterapie este rațional înlăturarea chirurgicală a tumorii. O altă alternativă sunt regimurile de chimioterapie cu inducerea gemcitabinei. Avantajele regimurilor cu gemcitabină ca GVD (2000 mg/m² gemcitabină, 40 mg/m² vinorelbina, și 30 mg/m² doxorubicină liposomală) sau gemcitabină cu bendamustin constau în tolerabilitate mai ușoară [172, 173, 174]. La aplicarea acestor scheme remisii complete pot fi obținute aproximativ la 50% bolnavi cu recidive [174].

Odată cu apariția cercetărilor imunohistochimice și identificarea imunomorfologică a recidivelor a apărut o eră nouă în tratamentul LH – imunochimioterapia sau terapia „întită”.

Succesele biologiei moleculare au deschis noi perspective în tratamentul recidivelor LH clasic. Un succes remarcabil a fost utilizarea anticorpilor monoclonali anti - CD 30, în calitate de transportor al preparatului antitumoral monomethyl auristatin E (IMMAE) către celulele tumorale Reed-Şternberg. Astfel, a fost realizat un nou preparat numit Brentuximab vedotin (Adcetris). Brentuximab vedotin constituie anticorp anti CD 30 linkat de monomethyl auristatin E. Mecanismul de acţiune este că preparatul citostatic MMAE este dus la celulele tumorale Reed-Şternberg și ajungând în lizosomi este eliberat și el inhibă polimerizarea tubulinelor cu blocarea ciclului mitotic cu apoptoza celulelor tumorale [175]. La pacienții cu recidive după autotransplant remisii complete au fost obținute în 37-40% cazuri [176, 177]. Obținerea eficacității monoterapiei cu Brentuximab vedotin a inițiat cercetări de utilizare în combinație cu chimioterapia citoreductivă standard. Conform datelor literaturii se menționează o eficacitate mai înaltă a PChT în combinație cu Brentuximab care a început să se utilizeze la etapa de citoreducție înainte de autotransplant de celule stem, cum ar fi BV în combinație cu ESHAP [175, 178], BV în combinație cu DHAP [179], BV în combinație cu bendamustină [180].

Însă chiar și după așa tratament se dezvoltă recidive ale LH, mai frecvent în primul an după transplant medular [181]. De aceea următoarea etapă a fost utilizarea PChT Brentuximab ca terapie de consolidare după autotransplant de celule stem hematopoetic. Eficacitatea tratamentului de consolidare după autotransplant cu scop de acțiune la boala reziduală minimă a fost demonstrat în studiul randomizat AETHERA. Supraviețuirea fără recidive la 2 ani la pacienții care au primit brentuximab a fost egală cu 63% spre deosebire de 51%, în cazurile fără brentuximab placebo [149, 182]. Aceste date confirmă că este rezonabil utilizarea preparatului Brentuximab ca terapie de consolidare după ASCT care se utilizează odată la 3 săptămâni 16 cicluri [182, 183].

În ultimii ani la pacienții cu stadiile generalizate sunt încercări de-a înlocui în schema ABVD bleomicina cu brentuximab (studiul ESHELON-1) și în schema BEACOPP bleomicina și vincristin cu brentuximab. Schema BrECADD s-a dovedit că are o eficacitate mai înaltă cu o toxicitate mai mică decât BEACOPP escaladat [184]. Brentuximab a deschis noi posibilități în tratamentul LH clasic însă nu a rezolvat pe deplin toate întrebările terapiei, îndeosebi la pacienții refractari. Grupul de pacienți cu remisii complete la care s-a aplicat tratament cu Brentuximab monoterapie sau în combinație cu PChT este limitat.

În prezent în cazurile de recidive ale LH după ASCT tratamentul de elecție rămâne terapia cu brentuximab. A fost efectuat un studiu în care au fost înrolați 329 de pacienți cu risc ridicat de progresie (pacienți cu boală refractară la terapia de prima linie, recidivele mai puțin de 12 luni de

la terapie, recidiva maladiei după 12 sau mai multe luni după terapia de primă linie. Monitorizarea pe parcursul la 30 de luni a arătat că consolidarea precoce cu brentuximab după HDT/ASCR supraviețuirea fără progresie și beneficiul de supraviețuire a fost demonstrat în toate grupele de risc. Brentuximab Vedotin a fost, de asemenea bine tolerat. Ca terapie vizată cu toxicitate hematologică minimă brentuximab poate oferi o oportunitate unică de a furniza terapia înainte cât și după ASCT. Brentuximab Vedotin este un anticop a cărui eficacitate terapeutică pentru LH recidivant/refractor este bine stabilită. Monoterapia înainte de transplant de celule stem hematopoietic la pacienții cu LH recidivant /refractor a prezentat rate ridicate de răspuns și un profil de siguranță acceptabil; în plus tratamentul Brentuximab Vedotin nu afectează în mod semnificativ recoltarea de celule stem înainte de transplant de celule stem hematopoietice. Cele mai frecvente evenimente adverse au fost ca; neuropatia senzorială, infecția tractului respirator inferior, neutropenia și oboseala. Brentuximabul este un puternic inhibitor de microtubuli despre care se știe că este asociat cu un risc de mielosupresie și neuropatie periferică. Rezultatele recentelor studii au identificat cele mai frecvente efecte adverse ale acestei terapii [182, 185]. Rezultatele de monitorizare pe termen lung ale terapiei cu Brentuximab au arătat că neuropatia periferică s-a rezolvat sau s-a îmbunătățit la majoritatea pacienților [153, 186, 187]. Pe lângă mielosupresie, neuropatie periferică și infecție, evenimentele adverse grave raportate frecvent (\geq gradul 3) includ simptome gastrointestinale (greață, mucozită, diaree și constipație), simptome ale pielii (prurit cutanat și erupții cutanate), tulburări hepatice (creșterea transaminazelor), anomalii de metabolism (hiperglicemie și hipoglicemie) dispnee, febră. Evenimentele adverse grave, care duc la întreruperea medicamentului și alte evenimente semnificative sunt unice pentru fiecare regim. În baza acestor studii, se pare că evenimentele adverse legate de tratament tind să fie mai severe atunci când Brentuximabul este combinat cu alte chimioterapii ca terapie înainte de Auto-HCST.

Cercetările căilor de influență biochimică în cadrul micromediului au contribuit la elaborarea preparatelor check-point inhibitori ca nivolumab și pembrolizumab care acționează la nivel molecular și întrerup blocarea celulelor sistemului imun, care distrung celulele tumorale [187 - 192]. Ambele preparate sunt anticorpi monoclonali, blocatori ai căilor PD-1 și pe larg se utilizează ca imunoterapie în LH clasic. O particularitate a generațiilor noi de preparate imunooncologice este ca acțiunea lor este îndreptată spre activarea sistemului imun care este blocat de celulele tumorale și restabilirea răspunsului imun adecvat [160, 192]. Importanța fiziologică a receptorilor PD-1 (receptor al morții celulare programate) constă în limitarea activității citotoxice a T-limfocitelor și astfel celulele tumorale Reed-Șternberg iese de sub

controlul sistemului imun, nu sunt depistate și distruse. Ligandele PD-L1 și PD-L2 unindu-se cu receptorii de pe suprafața T-celulelor blochează mecanismul de recunoaștere și activitate de distrugere a celulelor tumorale a T-limfocitelor.

Tratamentul cu anticorpi PD1 (nivolumab sau pembrolizumab) la pacienții cu recidive ale LH după ASCT a arătat un răspuns de 69,0% spre deosebire de 66,3% după terapia cu Brentuximab [160, 171, 188].

În studiile efectuate s-a observat o eficacitate înaltă a blocatorilor de PD-1 la pacienții cu recidive ale LH clasic după doze mari de PChT cu ASCT și brentuximab vedotin, precum și în cazurile cu recidive ne candidați pentru transplant după terapia cu Brentuximab vedotin. Eficacitatea totală constituie 63,7 - 69% cu remisiuni complete - 16% - 22,4% [39, 149, 189].

În studiile clinice se studiază efectul tratamentului diverselor combinații ale blocatorilor căilor PD-1 cu schemele standard de PChT. În prezent se studiază noi molecule terapeutice, anticorpi monoclonali și imunotoxine, în care s-a constatat că mai efective sunt Brentuximab Vedotin și nivolumab [39, 149]. Însă deocamdată, terapia cu noi preparate poate fi efectuată doar în studiile clinice.

Celulele neoplastice Reed-Șternberg secretă o varietate de citokine și chemokine care acționează asupra micromediului în așa fel ca să evite atacul imun [159]. Una din căile implicate în afectarea funcțională a celulelor T în evaziunea imunitară tumorală este sistemul programat de semnalizare a morții celulare -1 (PD-1) –PD-1 (PD-L1). Celule tumorale care exprimă ligandul PD-1 pe suprafața lor implică receptorul PD-1 pe celula T și inhibă activitatea și proliferarea celulelor T. Expresia PD-1 este semnificativ crescută în celule T care se infiltrază în tumoare cu LH clasic, iar expresia PD-L1 este ridicată în celule Reed-Șternberg maligne [189, 193, 194].

Este necesar de menționat că succesele remarcabile în cercetările imunohistochemice, citogenetice, biologiei moleculare cu apariția preparatelor noi indică la necesitatea elaborării tacticii de tratament individualizate. De aceea este actual determinarea unor particularități clinice, factori de risc de dezvoltare a recidivelor care vor contribui la individualizarea terapiei pacienților cu LH clasic.

Progresele recente în tratamentul LH, cum ar fi inhibitorii punctului de control și progresele în descoperirea biomarkerului ne aduc într-un moment interesant în timp. Pe măsură ce avansăm, provocarea va fi cum să integrăm în mod gânditor și științific aceste noi terapii pentru a modifica și a schimba noi paradigme în tratamentul acestei maladii, modificând potențial peisajul pentru pacienții cu LH recidivant, oferind controlul bolii pe termen lung și pentru pacienții noi diagnosticați, oferind terapii cu eficacitate echivalentă sau superioară și toxicitate mai

mică. Îmbunătățirile în stratificarea riscului vor ajuta la o mai bună adaptare a terapiilor adecvate și a intensității terapeutice la pacienții cu risc ridicat, permițând evitarea terapiei toxice pentru pacienții care nu le necesită și pot ghida selecția terapeutică pentru pacienții cu LH în recidivă. Pe viitor, atât pacienții cu recidive/ refractari, cât și pacienții noi diagnosticați cu risc ridicat de dezvoltare a recidivelor/ refractari rămân o prioritate mare pentru investigarea clinică. Studiile clinice din acest spațiu ar trebui să includă noi agenți vizați și imunologici și strategii noi de proiectare, cum ar fi un design adaptiv, pentru care setarea grupului de cooperare este ideală, atât pacienții recidivați/ refractari, cât și pacienții noi diagnosticați cu tumori masive / cu risc ridicat, rămân o problemă importantă pentru investigația clinică.

1.5 Concluzii la capitolul 1

1. Limfomul Hodgkin este un proces malign limfoproliferativ de origine B celulară. LH este una dintre cele mai frecvente tumori ale țesutului limfoid. LH se poate dezvolta la persoanele de orice vârstă, atât la copii cât și la adulți. În prezent se evidențiază un apogeu al morbidității care revine la persoanele cu vârsta de 16-35 de ani cu maximum la vârsta de 25 de ani. Prin urmare maladia frecvent se dezvoltă la persoanele tinere, apte de muncă ce constituie o problemă social economică importantă.

2. Implementarea regimurilor de polichimioterapie în combinație cu radioterapie în stadiile locale asigură o înaltă frecvență a remisiunilor complete, care depășesc 95%, iar supraviețuirea de lungă durată de 10 ani și mai mult depășește 90%.

3. În istoria tratamentului LH se poate de evidențiat 4 perioade mari: I-perioada radioterapiei conform programului radical (1950-1970) care a arătat potențialul de vindecare a pacienților cu LH stadiile locale; II-perioada tratamentului combinat care a inclus cicluri de PChT și RT (1970-1990), care a arătat posibilitatea de vindecare și a pacienților cu stadii generalizate; III – perioada tratamentului chimioterapeutic intensiv cu ghidarea tacticii terapiei conform datelor PET/CT (1990-2010) care a arătat posibilitatea vindecării majorității pacienților cu LH și a fost pusă întrebarea despre calitatea vieții acestor bolnavi după care a început a patra perioadă (2010 până în prezent) cu o altă ideologie și direcție în tratamentul LH - terapia țintită și imunoterapia.

4. Deși, potențialul de vindecare a pacienților cu LH este înalt, în 10-15% cazuri se pot dezvolta recidive. 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. Până în prezent se continuă efectuarea cercetărilor pentru

determinarea factorilor care contribuie la dezvoltarea recidivelor cu ajutorul cărora va fi posibil de ales tactica optimală de tratament. Problema evoluției clinice, tratamentul și prognosticul recidivelor LH își păstrează actualitatea și în prezent.

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

2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică

Conform scopului și obiectivelor studiului dat au fost studiate aspectele 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). Aspectele clinice, caracterul recidivelor și tratamentul au fost studiate 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.

Eșantionul inițial planificat pentru studiu conform Protocolului a fost 196 de pacienți cu limfom Hodgkin forma clasică (LHc) diagnosticați 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.

Pe parcursul realizării cercetării a fost observat, că la majoritatea pacienților recidivele sau dezvoltat mai tardiv, deaceia a fost necesar de monitorizat o perioadă mai îndelungată acești pacienți, ceea ce a contribuit la extinderea perioadei de cercetare de la a.1990 până la a.2018, cu mărirea numărului de pacienți în lotul de studiu de la 196 la 506.

Studiul efectuat este de tip descriptiv/transversal și analitic/observațional de cohortă.

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 terapia 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.

Criteria 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.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor din registrele medicale, au fost colectate datele retrospective și prospective ale pacienților care au îndeplinit criteriile de includere în perioada anilor 1990-2018. În total au fost analizate datele la 506 pacienți cu LHc în stadiile locale cu remisiuni complete obținute după tratamentul de primă linie și la 99 bolnavi cu recidive care s-au dezvoltat din numărul pacienților incluși (506) în acest studiu. 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.

Pentru persoanele incluse în studiu au fost completate fișele de cercetare elaborate de noi, adaptate specificului patologiei studiate:

- numele, prenumele;
- genul;
- numărul fișei medicale ambulatorii sau de staționar;
- anul nașterii;
- vârsta la momentul stabilirii diagnosticului;
- confirmarea diagnosticului (morfologic, imunohistochimic);
- diagnosticul cu enumerarea zonelor de afectare și stadiul clinic
- maladiile concomitente;

- data debutului maladiei;
- data stabilirii diagnosticului;
- termenul de stabilire a diagnosticului după apariția primelor semne clinice;
- termenul de stabilire a diagnosticului din momentul adresării la medic;
- primele semne clinice (acuzele, datele obiective, focarul primar, gradul de răspândire a procesului tumoral, zonele de metastazare);
- durata remisiunii complete, obținute după tratamentul de primă linie;
- frecvența recidivelor în funcție de vârstă, gen, tipul morfologic, localizarea focarului primar, stadiului clinic;
- localizarea, caracterul recidivelor, timpul progresării și stadiul LHc după recidive
- tratamentul recidivelor
- eficacitatea tratamentului recidivelor LHc
- durata remisiunii complete obținute după tratamentul recidivelor
- durata vieții pacienților cu recidive de la primele semne clinice ale maladiei.

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 mediastinului, ultrasonografia, computer tomografia), hemograma, analizele biochimice, biopsia medulara (trepanobiopsia osului iliac). 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 secțiunile chirurgicale ale Institutului Oncologic.

Cercetările morfologice și imunohistochimice au fost efectuate în laboratorul morfologic al Institutului Oncologic. Curabilitatea înaltă a LHc și individualizarea tratamentului este bazată pe examinarea clinică minuțioasă a pacienților pentru a stabili cu exactitate manifestările și gradul de răspândire ale bolii care necesită respectarea unui plan de investigare. Executarea

atență a volumului necesar de investigații determină în mare măsură succesul terapiei, deoarece permite alegerea corectă a programului de tratament.

Radiografia cutiei toracice cu tomografia mediastinului a fost efectuată la toți pacienții cu LHc pentru determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral – determinarea formațiunilor tumorale în mediastin și țesutul pulmonar.

Ultrasonografia organelor abdominale: a ficatului, splinei, ganglionilor limfatici retroperitoneali și abdominali, rinichi a permis excluderea sau confirmarea afectării acestor organe și țesuturi.

Tomografia computerizată a cutiei toracice, abdomen, pelvis au fost efectuate la pacienții cu examenul radiologic fără modificări, înainte de tratament cu scopul depistării ganglionilor limfatici măriți și prezența afectării țesutului pulmonar, deasemenea în perioada tratamentului și după finalizarea lui pentru determinarea eficacității terapiei efectuate. Tomografia computerizată a cutiei toracice este necesară și la afectarea masivă a ganglionilor mediastinali, deoarece permite depistarea micilor focare de afectare în țesutul pulmonar și/ sau concreșterea tumorii în țesuturile moi ale sternului, pleură, pericard.

Biopsia osului iliac a fost efectuată pentru a confirma sau a exclude interesarea specifică a măduvei oaselor în procesul tumoral. Trepanobiopsia apreciază: celularitatea (normocelulară, hipocelulară, hipercelulară), raportul dintre țesutul hematopoietic și țesuturile din micromediul lui, prezența sau lipsa celulelor Reed – Sternberg.

Investigațiile hematologice: hemograma, trepanobiopsia cu cercetarea histologică au fost efectuate în laboratorul hematologic al IMSP Institutul Oncologic.

Analiza generală a sângelui periferic în LHc este fără modificări specifice. În unele cazuri poate avea loc limfopenie, monocitoză, eozinofilie care se întâlnesc foarte rar. Poate fi majorată VSH care caracterizează activitatea procesului tumoral. În cazurile de afectare a măduvei oaselor poate fi anemie, leucopenie, trombocitopenie.

A fost elaborat dizainul studiului (Figura 2.1)

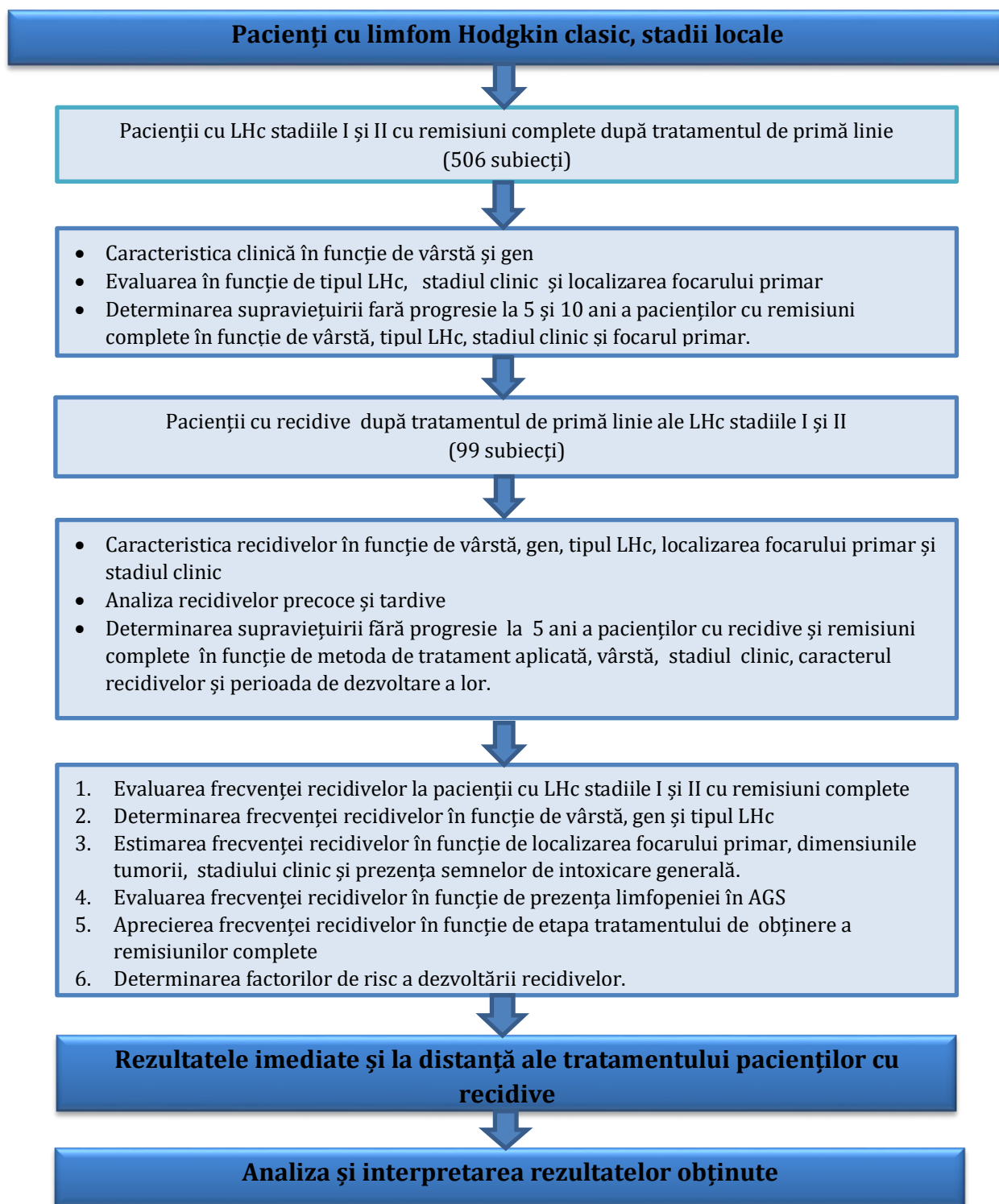


Figura 2.1. Designul studiului.

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

Diagnosticul de LHc în toate cazurile a fost confirmat morfologic conform Clasificării Internaționale Histologice și Citologice a Patologiilor Tumorale ale Țesutului Hematopoietic și Limfatic propusă de OMS în anul 2016, revizuită în 2017, 2022 [55, 56, 98, 195]. Conform acestei clasificări în forma clasică a limfomului Hodgkin se deosebesc 4 tipuri:

- LHc cu predominanță limfocitară.
- LHc cu scleroză nodulară (tip I și II).
- LHc cu celularitate mixtă.
- LH cu depleție limfocitară.

Diagnosticul de LHc a fost confirmat prin biopsia ganglionilor limfatici măriți cu cercetarea morfologică, imunohistochimică. Biopsia ganglionilor limfatici periferici a fost efectuată la 489 pacienți, toracotomia – la 10 bolnavi, și laparatomia în 7 cazuri. Diagnosticul a fost confirmat doar la prezența celulelor specifice Reed-Șternberg. În acest scop, au fost folosite metode histologice și imunohistochimice, cu utilizarea de anticorpi monoclonali (CD 15, CD 30) ale materialului obținut la biopsia ganglionilor limfatici măriți. Au fost identificate următoarele tipuri ale LHc: scleroză nodulară la 414 bolnavi, mixt celulară - la 66, predominare limfoidă - la 19 și depleție limfoidă - în 7 cazuri.

S-a constatat că 278 pacienți diagnosticați cu LHc în stadiile locale au fost cu vârsta de 18-30 de ani, 97 bolnavi au avut vârsta de 31-40 de ani, 72- vârsta de 41-50 de ani, 34 -vârsta de 51 - 60 de ani, 15- vârsta de 61-70 de ani și în 10 cazuri – vârsta de peste 70 de ani.

Debutul LHc a avut loc în ganglionii limfatici periferici la 320 pacienți, în mediastin - la 179 bolnavi și în ganglionii abdominali în 7 cazuri. În cazurile de afectare a două sau a mai multor zone de ganglioni limfatici focarul primar a fost considerat regiunea în care au fost mai mari dimensiunile tumorii.

Stadiul bolii a fost stabilit conform Clasificării Clinice Internaționale adoptată în Ann-Arbor, anul 1971 în SUA cu modificări Costswolds 2014 [3, 196, 197]. Conform acestei clasificări se deosebesc 4 stadii.

Clasificarea Clinică Internațională a limfoamelor maligne

Stadiul I. Afectarea unei singure zone de ganglioni limfatici sau a unui singur organ extranodal .

Stadiul II. Afectarea a două sau a mai multor zone de ganglioni limfatici de aceeași parte a diafragmului sau afectarea primară localizată a unui organ extranodal și a unei sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici de aceeași parte a diafragmului.

Stadiul III. Afectarea a două sau a mai multor zone de ganglioni limfatici pe ambele părți ale diafragmului. Aceasta poate fi devizat în stadiul III-1 și III-2: stadiul III-1 este utilizat pentru pacienții cu afectarea splinei sau a ganglionilor hilari, celiaci sau portali splenici; III-2 este utilizat pentru pacienții cu afectarea a ganglionilor paraaortali, iliaci, mezenteriali.

Stadiul IV. Afectarea difuză a unui sau a mai multor organe sau țesuturi cu ori fără ganglionii limfatici (Figura 2.2).

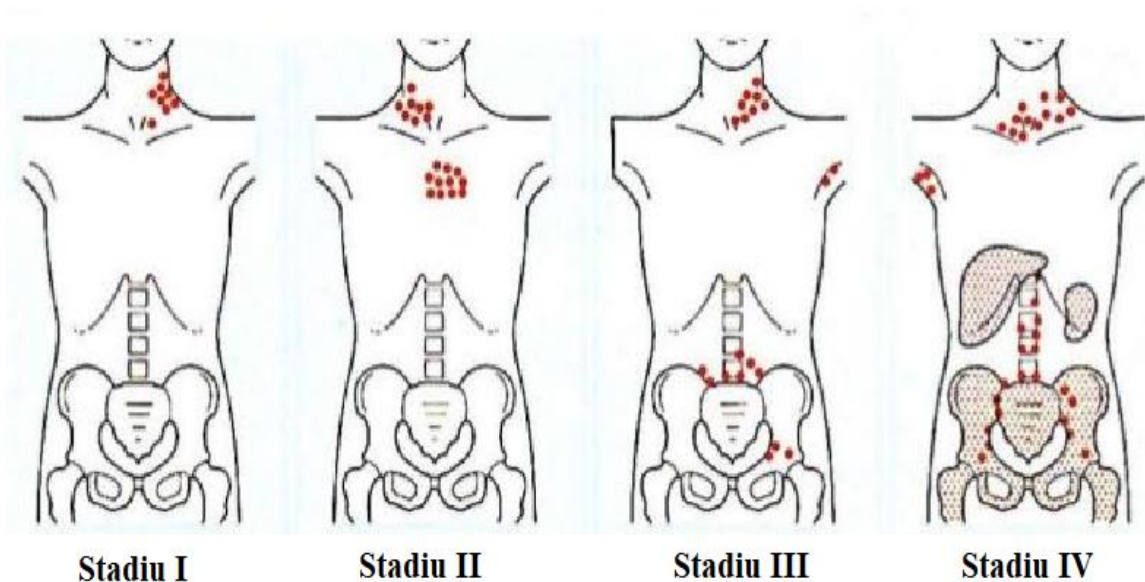


Figura 2.2. Clasificarea Clinică Internațională a limfoamelor maligne

Toate stadiile sunt subclasificate:

S - Afectare splenică

E - Afectare extranodală izolată sau afectare extranodală prin continuitate de la o arie ganglionară afectată

X - Masă tumorală voluminoasă: masă mediastinală 1/3 din diametrul toracic sau masă tumorală cu diametrul maxim 10 cm

Fiecare stadiu clinic este împărțit în funcție de prezența sau absența simptomelor de intoxicare generală:

A (fără simptome de intoxicare generală)

B (cu simptome de intoxicare generală) (Figura 2.3)

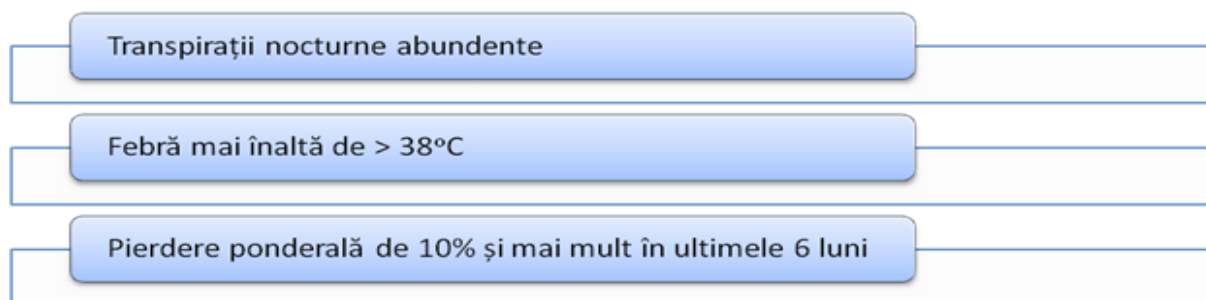


Figura 2.3. **Semnele de intoxicare generală.**

Este suficient să fie prezent doar unul din aceste semne pentru a stabili prezența simptomelor de intoxicare generală (B). Simptomele de intoxicare generală au importanță prognostică.

În funcție de prezența semnelor biologice de activitate a procesului patologic fiecare stadiu este împărțit în a (absența semnelor biologice de activitate) și b (prezența semnelor biologice de activitate a procesului tumoral). Semnele biologice includ:

- a. VSH > 30 mm/oră
- b. Fibrinogenul > 5,0 g/l
- c. α -2 globulina > 10 g/l
- d. Ceruloplasmina > 0,4 Un
- e. Haptoglobina > 1,5 m

Pentru a stabili prezența semnelor biologice (b) este necesar să fie minimum două din aceste semne. Prezența semnelor biologice indică la activitatea procesului tumoral și au însemnătate în procesul de tratament și perioada de dispensarizare.

În scopul stadializării procesului tumoral au fost utilizate metode clinice și paraclinice.

Metodele clinice au cuprins:

- ❖ anamneza,
- ❖ examenul obiectiv al pacientului care include palparea tuturor grupelor de ganglioni limfatici periferici, ficatului și a splinei,

- ❖ determinarea prezenței sau lipsei simptomelor de intoxicare generală „B”,
- ❖ determinarea localizării focarului primar al LHc

Din metodele paraclinice pentru determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral au fost utilizate:

- ❖ Investigațiile de laborator: analiza generală a sângelui periferic, VSH, fibrinogenul, LDH, fosfataza alcalină, teste biochimice pentru determinarea funcției renale și hepatice, glucoza, acidul uric și alte.
- ❖ Biopsia medulară pentru excluderea sau confirmarea afectării măduvei oaselor.

Conform Clasificării Clinice Internaționale 440 pacienți au fost diagnosticați inițial cu stadiul II al maladiiei și 66 bolnavi cu stadiul I al LHc.

2.3. Metodele de procesare statistică și analiza rezultatelor obținute.

Pentru aprecierea semnificației prognostice a rezultatelor tratamentului bolnavilor cu recidive ale LHc a fost studiată supraviețuirea fără progresie a bolnavilor de la momentul apariției primelor simptome ale bolii până la recidive și după recidive în funcție de metoda de tratament aplicată, vârstă, tipul morfologic, stadiul clinic, localizarea focarului primar, caracterul recidivelor și perioada de dezvoltare a lor.

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. [198]. Curba de supraviețuire a avut particularități scalariforme:

1. Fiece treaptă corespunde producerii unuia sau mai multor evenimente prestabilite (durata vieții în luni).
2. Nivelul de supraviețuire este de 100% la originea curbei, până la momentul producerii primei recidive, unde se prăbușește până la noua valoare calculată.

Semnificația statistică a supraviețuirii s-a determinat conform criteriilor Wilcoxon [199].

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 $p < 0,05$):

1. Dacă $0,01 \leq p < 0,05$, rezultate semnificative.
- 2.* Dacă $0,001 \leq p < 0,01$, rezultate înalt semnificative.

- 3.* Dacă $p < 0,001$, rezultate foarte înalt semnificative.
4. Dacă $p \geq 0,05$, rezultate nesemnificative statistic.
5. Dacă $0,05 \leq p < 0,1$, se notează o oarecare tendință spre considerarea unei semnificații statistice.

Verificarea indicilor obținuți a fost efectuată prin calcularea erorilor standart și a intervalului de încredere [200].

Lotul de cercetare a fost calculat în programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment "StatCalc-Sample Size and Power" pentru studiu analitic în baza următoarelor parametre

- Intervalul de încredere pentru 95,0% de semnificația rezultatelor.
- Putere statistică- 80,0%
- Frecvența recidivelor apar în mediu în 15%

Pentru a determina caracterul și tratamentul recidivelor la pacienții cu limfom Hodgkin forma clasica, stadiile I și II numărul necesar de unități de observație s-a calculat după următoarea formulă unde:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_o - P_1)^2}$$

P_o = Proporția pacienților cu LH, stadiile I și II la care apar recidive. Conform datelor bibliografice, recidivele apar în mediu în 15% cazuri ($P_o = 0,15$).

P_1 = Presupunem, că proporția pacienților în lotul de cercetare va fi de 40,0% ($P_1 = 0,40$).

$P = (P_o + P_1)/2 = 0,30$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 95,0% , atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$;

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$;

f = Proporția pacienților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+0.84)^2 \times 0.27 \times 0.73}{(0.15-0.40)^2} = 54$$

Așadar, conform formulei de calcul, în studiu este necesar de a fi incluși cel puțin 54 de pacienți cu recidive. Din numărul total de bolnavi vor fi două loturi: pacienți cu remisiuni complete și bolnavii cu recidive care s-au dezvoltat din lotul total de pacienți cu remisiuni complete.

2.4. Caracteristica clinică a pacienților cu recidive

Recidivele s-au dezvoltat în 99 cazuri din 506 pacienți cu LHC diagnosticați, inițial, cu stadiile I-II, cu remisiuni complete, obținute după terapia de primă linie. 51 pacienți cu recidive au fost în grupul de vârstă 18 – 30 de ani, 23 – la vârstă de 31 – 40 de ani, 18 – la vârstă de 41 – 50 de ani, 5 – la vârstă de 51 – 60 de ani și 2 cazuri la vârstă de 61 – 70 de ani (Figura 2.4).

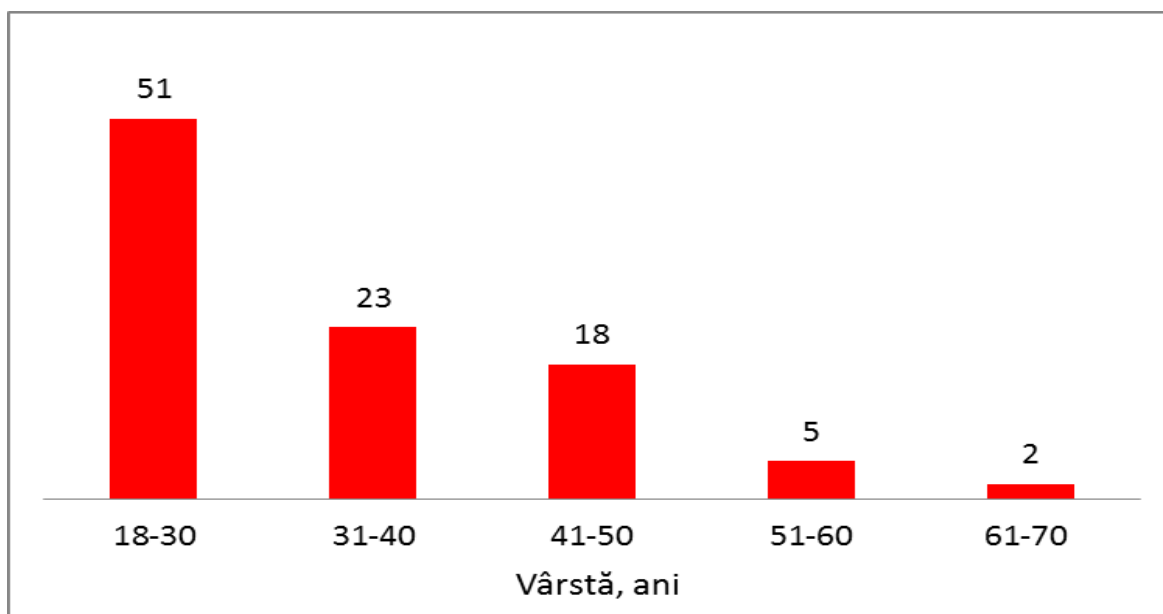


Figura 2.4. Distribuția pacienților cu recidive ale LHC, stadiile locale în funcție de vârstă

Recidivele au fost constatate la 64 de pacienți cu debutul LHC în ganglionii limfatici periferici, la 33 bolnavi cu afectarea primară a mediastinului și în 2 cazuri – ganglionii limfatici abdominali (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Distribuția pacienților cu LHC, stadiile I și II cu recidive în funcție de localizarea focarului primar

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi
Ganglioni limfatici: Submandibulari	-
Cervicali	19
Supraclaviculari	34
Axilari	10
Mediastin	33
Inghinali	1
Abdominali	2
Total	99

84 pacienții cu recidive au fost cu tipul morfologic scleroză nodulară. La 11 bolnavi a fost tipul mixt celular și în câte 2 cazuri varianta cu predominare limfocitară și depleție limfocitară (Tabelul 2. 2).

Tabelul 2.2. Distribuția pacienților cu recidive ale LH, stadiile locale în funcție de tipul morfologic

Varianta morfologică	Numărul de bolnavi
Predominare limfoidă	2
Scleroză nodulară	84
Mixt celulară	11
Depleție limfoidă	2
Total	99

Conform gradului de răspândire al procesului tumoral pacienții cu recidive au fost diagnosticați în stadiul I - 23 bolnavi, stadiul II - 44 , III - 6, și stadiul IV –26 în cazuri (Tabelul 2.3).

Tabelul 2.3. Distribuția pacienților cu recidive ale LHc în funcție de stadiul bolii

Stadiul bolii	Numărul de bolnavi
I	23
II	44
III	6
IV	26
Total	99

Recidivele tardive s-au dezvoltat la 81 pacienți dintre care bărbați au fost 35, iar femeii – 46. Recidivele precoce au fost înregistrate în 18 cazuri. Bărbați au fost 11, femeii – 7. Recidivele precoce sunt considerate în cazurile de apariție a lor până la un an de la obținerea remisiunilor complete, iar tardive – în perioada de peste un an.

2.5. Tratamentul pacienților cu recidive

Tratamentul pacienților cu recidive a fost efectuat cu scheme de polichimioterapie (PChT) conform regimului ABVD (Tabelul 2.4), CVPP (Tabelul 2.5) și BEACOPP (Tabelul 2.6). A fost utilizat și tratamentul combinat PChT + Radioterapie (RT) (Tabelul 2.7). RT s-a efectuat la focarele restante după PChT câte 2 Gy zilnic-5 zile în săptămână, în total 38 - 40 Gy. În cazurile de aplicare a tratamentului combinat au fost utilizate schemele de PChT ABVD și CVPP.

Tabelul 2.4 **Regimul PChT ABVD**

<i>Preparatul</i>	<i>Doza mg/m²</i>	<i>Zilele de administrare</i>
Adriamicină	25 mg/m ² i.v.	Zilele 1, 15
Bleomicină	10 mg/m ² i.v.	Zilele 1, 15
Vinblastină	6 mg/m ² i.v.	Zilele 1, 15
Dacarbazină	375 mg/m ² i.v.	Zilele 1, 15

Reluarea ciclului: ziua 29

Tabelul 2.5. **Regimul PChT – CVPP**

<i>Preparatul</i>	<i>Doza mg/m²</i>	<i>Zilele de administrare</i>
Ciclofosfamidă	600 mg/m ² i.v.	1, 8
Vinblastină	6mg/m ² i.v	1,8
Procarbazină	100 mg/m ² p.o.	1-14
Prednison	40 mg/m ² p.o.	1-14

Reluarea ciclului: ziua 28

Tabelul 2.6 Regimul PChT BEACOPP

<i>Preparatul</i>	<i>Doza mg/m²</i>	<i>Zilele de administrare</i>
Bleomicină	10 mg/m ² i.v.	Ziua 8
Etopozid	100 mg/m ² i.v.	Zilele 1–3
Adriamicină	25 mg/m ² i.v.	Ziua 1
Ciclofosfamidă	650 mg/m ² i.v.	Ziua 1
Vincristină	1,4 mg/m ² , max 2 mg i.v.	Ziua 8
Procarbazină	100 mg/m ² p.o.	Zilele 1–7
Prednison	40 mg/m ² p.o.	Zilele 1–7
G-CSF	s.c.	Din ziua 9-13

Reluarea ciclului: ziua 22

Tabelul 2.7. Distribuirea pacienților cu recidive ale LH, stadiile locale în funcție de metoda de tratament

Metoda de tratament	Numărul de bolnavi
ABVD	33
CVPP	26
BEACOPP	11
PChT + RT	29
În total	99

Remisiune completă a fost considerată în cazurile de dispariție completă a tuturor semnelor clinice, biologice și instrumentale ale bolii cu o durată mai mare de 3 luni. Remisiune parțială a fost determinată în cazurile de diminuare cu 50% sau mai mult a dimensiunilor tumorii, fără apariția altor formațiuni noi. Tratamentul fără efect a fost constatat în cazurile de reducere a dimensiunilor tumorii cu mai puțin de 50% sau a avut loc progresarea maladii. Progresarea bolii a fost definită ca creșterea dimensiunilor tumorii inițiale sau apariția altor focare noi pe fondalul tratamentului efectuat.

2.6. Concluzii la capitolul 2

1. Grupul de studiu cuprinde un număr suficient și reprezentativ de pacienți cu LHc, stadiile locale (I – II) cu remisiuni complete (506) și cu recidive (99) care s-au dezvoltat ulterior pentru a determina particularitățile clinice, frecvența recidivelor și evidențierea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor, evaluarea rezultatelor tratamentului recidivelor dezvoltate, calculat conform formulei pentru studii de cohortă.
2. În studiu au fost utilizate metode științifice logistice, așa ca analiza și sinteza. Pentru selectarea pacienților incluși în studiu s-au utilizat criteriile de includere și excludere.
3. Pentru determinarea frecvenței recidivelor, determinarea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor și evaluării rezultatelor tratamentului au fost utilizate metode eficiente și performante în domeniu.
4. Analiza datelor obținute a fost efectuată cu ajutorul funcțiilor și modulelor unor programe statistice competente, precum Epi Info 7 și EXCEL din pachetul Microsoft Office la calculatorul personal.

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 remisiuni complete obținute după prima linie de tratament în funcție de vârsta, gen și tipul morfologic

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, cu vârsta cuprinsă între 18-84 ani. Bărbați au fost 197 (38,9% ; Î 95% [34,6-43,1], femei 309 (61,1%; Î 95% [56,9-65,4]. Din 506 pacienți cu LHc stadiile I și II cu remisiuni complete urmăriți în dinamică recidive au fost constatate în 99 cazuri, ceea ce constituie 19,6% (Î 95% [16,2-23,1]). Vârsta pacienților cu recidive a fost de la 18 până la 70. Bărbați au fost 46, femei - 53.

Repartizarea pacienților incluși în studiu în funcție de vârsta a arătat că mai mult de jumătate, 278 cazuri (54,9%; Î 95% [50,4-59,5]), au fost cu vârsta de la 18 până la 30 de ani, după care au urmat persoanele cu vârsta de 31-40 de ani – 97 bolnavi (19,2% ; Î 95% [15,8-22,7]). Pacienții cu vârsta de 41-50 de ani au fost 72 cazuri ce a constituit 14,2% (Î 95% [11,3-17,2]), cu vârsta de 51-60 de ani - 34 (6,7% ; Î 95% [4,5-9,1]) și rar în 15 cazuri (3,0% Î 95% [1,4-4,5]) LHc a fost diagnosticat la vârsta de 61-70 și la 10 bolnavi (2,0%; Î 95% [1,0-3,2]) la vârsta de peste 70 de ani (Figura 3.1). Este necesar de menționat că LHc mai frecvent s-a dezvoltat la persoanele tinere cu vârsta de 18-30 de ani ce corespunde și cu datele literaturii de specialitate [16, 37, 38, 39]. Nu s-a determinat al doilea apogeu – creșterea frecvenței LHc la vârsta de peste 50 de ani care este menționat în unele surse ale literaturii [11, 40]. Din contra odată cu creșterea vârstei a avut loc o micșorare a numărului de pacienți diagnosticați cu LHc.

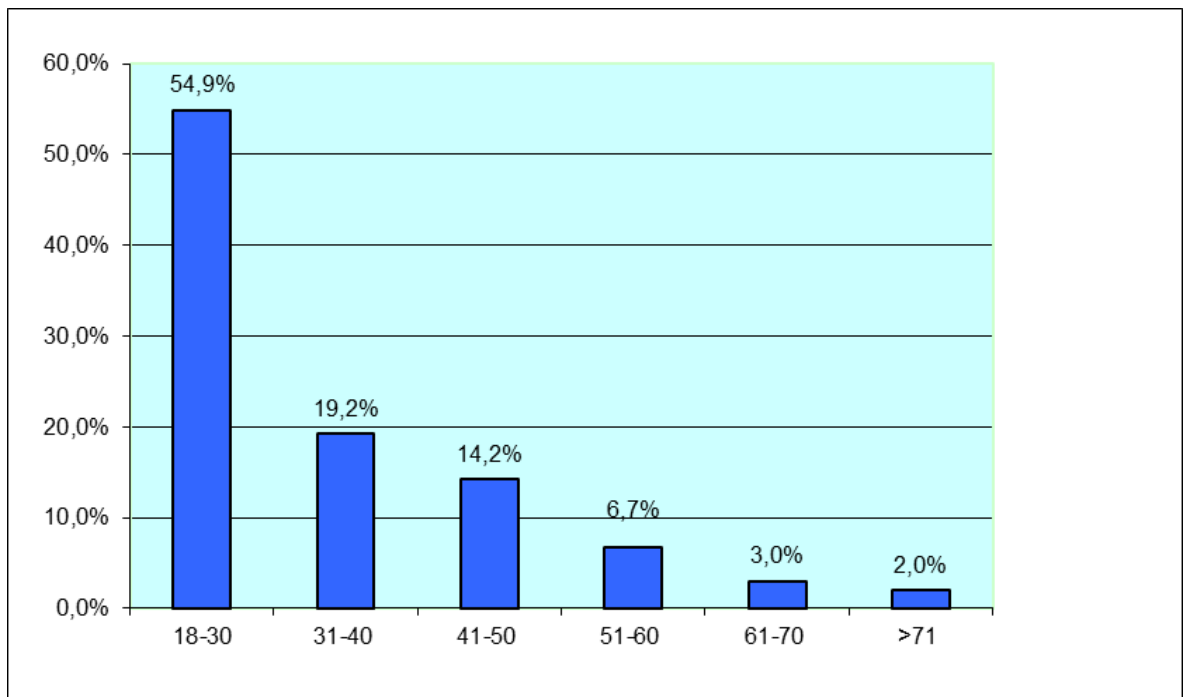


Figura 3.1. Distribuția pacienților cu LHC, stadiile locale cu remisiuni complete în funcție de vârstă.

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).

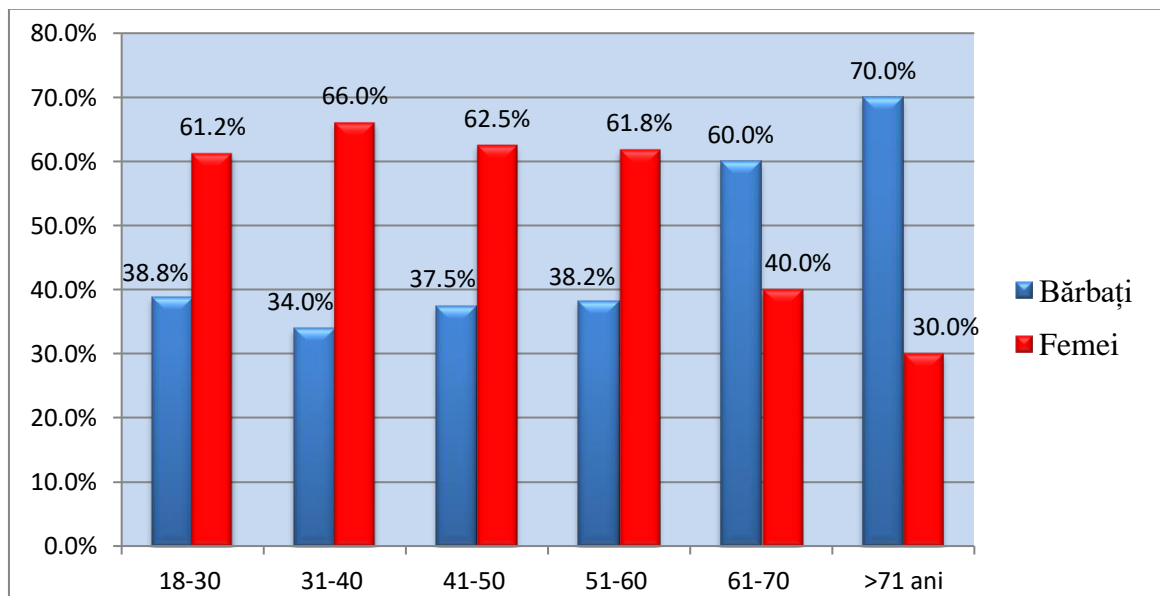


Figura 3.2. Distribuția pacienților cu LHC, stadiile locale cu remisiuni complete în funcție de vârstă și gen

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 pacienți (3,8% ; ÎI 95% [2,2-5,5]) și cu depleție limfoidă-7 cazuri (1,4%; ÎI 95% [0,4-2,6]) (Figura 3.3).

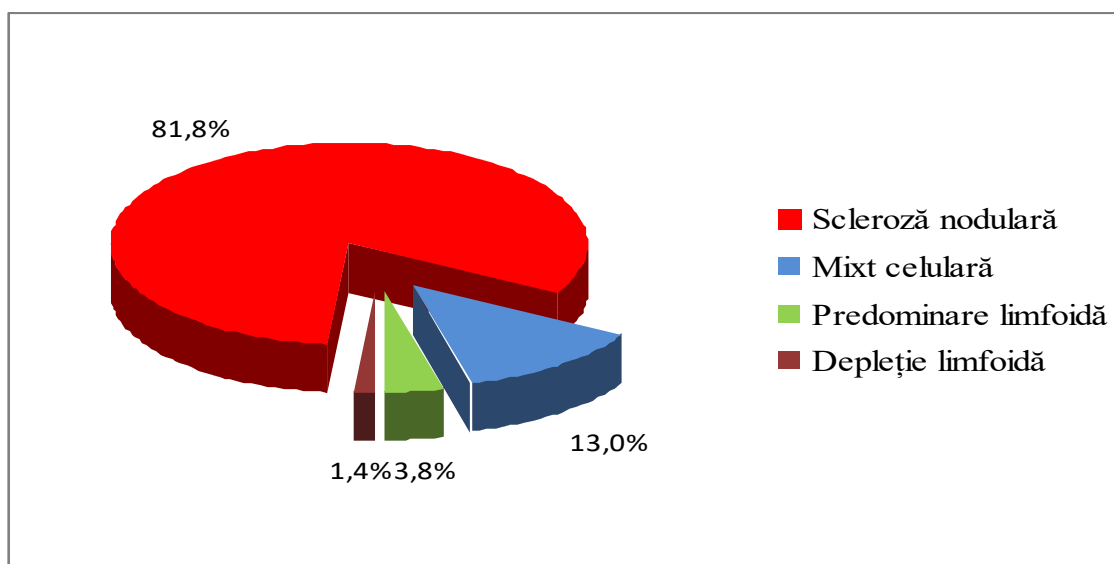


Figura 3.3. Distribuția pacienților cu LHc cu remisiuni complete în funcție de tipul morfologic

În toate grupurile de vârstă a predominat tipul scleroză nodulară, care la pacienții cu vârstă de 18-30 de ani a fost înregistrat în 233(83,8%) cazuri, 31-40 ani – 80(82,5%) bolnavi, 41-50 ani – 59(81,9%) cazuri și de peste 71 de ani-8(80,0%), iar la bolnavii cu vârstă de 51-60 și 61-70 – 23(67,6%) și 11(73,3%) cazuri, respectiv. La pacienții cu vârstă de 51-60 și de peste 70 de ani mai frecvent a fost diagnosticat tipul cu celularitate mixtă-7(20,6%) și 2(20,0%) cazuri, corespunzător), spre deosebire de celelalte grupuri de pacienți. LHc cu predominare limfoidă și depleție limfoidă a fost rar înregistrat în toate categoriile de vârstă (Figura 3.4). Diferențele pe grupele de vârstă și tipul morfologic nu au fost statistice semnificative (χ^2 : 15,5, gl: 15, p: 0,418).

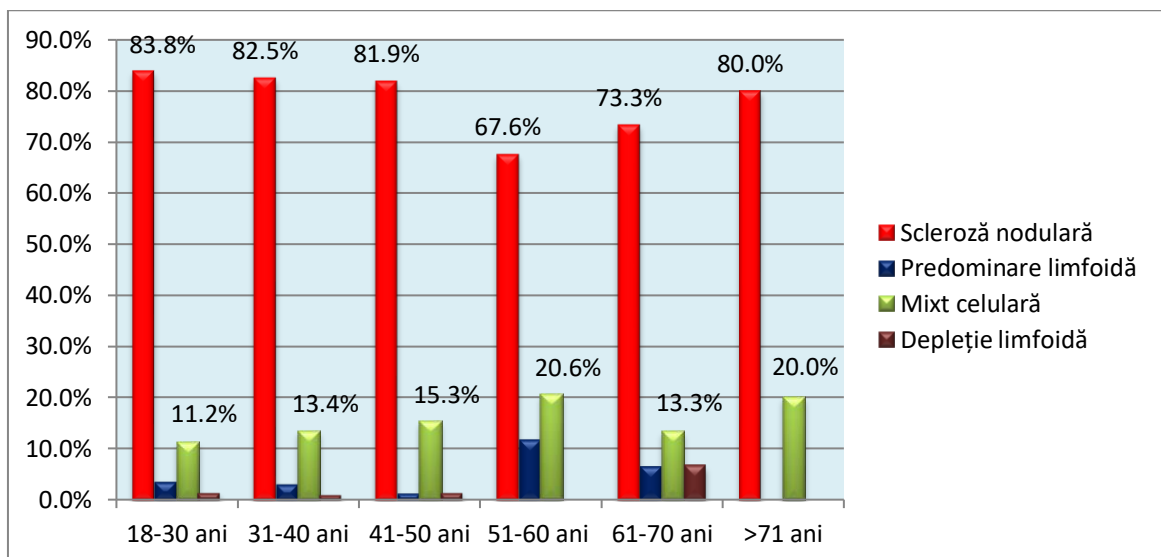


Figura 3.4. Distribuția pacienților cu LHc, stadiile locale cu remisiuni complete în funcție de tipul morfologic și vârsta.

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.

Conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptată în Ann – Arbor cu modificări Costswolds 2014 majoritatea pacienților 440 cazuri (87,0% ; ÎI 95% [83,7-89,8]) au fost diagnosticați în stadiul II al maladiei și doar în 66 cazuri (13,0% ; ÎI 95% [10,2-16,3]) a fost constatat stadiul I al LHc (Figura 3.5). Stadiul Ix a fost determinat la un pacient și Iix-la 6.

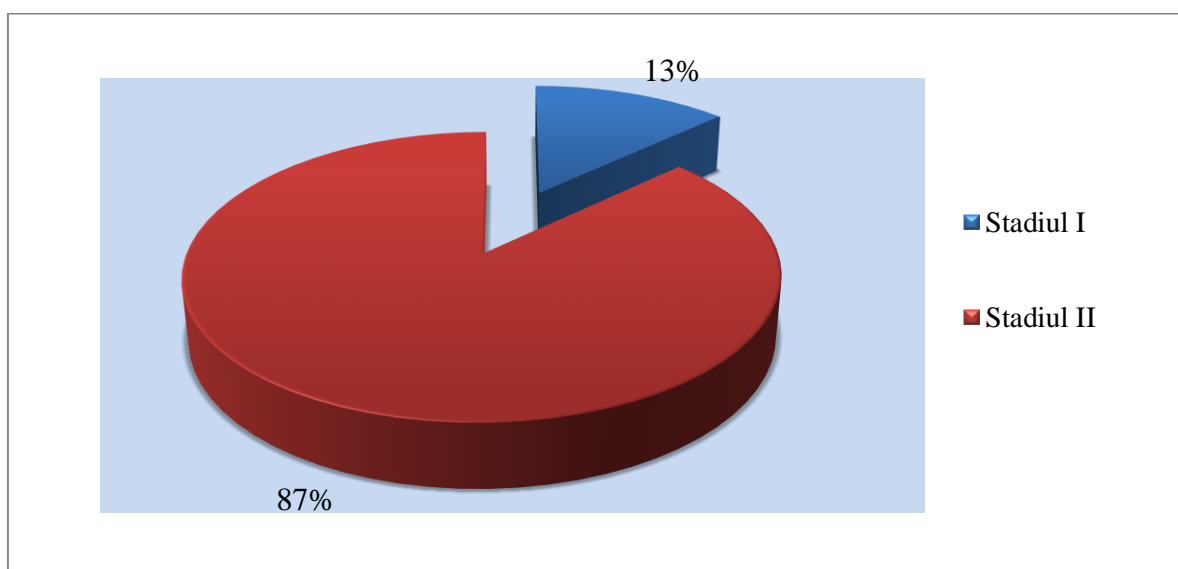


Figura 3.5. Distribuția pacienților cu LHc cu remisiuni complete în funcție de stadiul bolii

Este necesar de menționat că independent de vârstă în toate grupurile de pacienți preponderent a fost determinat stadiul II al bolii aproximativ cu aceeași frecvență care a variat de la 80,0% până la 88,1% (Figura 3.6). Doar la pacienții cu vârsta de peste 71 de ani stadiul I a fost constatat la 3 bolnavi, ce constituie 30,0% și stadiul II – în 7(70,0%) cazuri. Însă în acest grup numărul de pacienți a fost mic și nu este posibil de efectuat careva concluzii veridice (χ^2 : 3,6, gl: 5, p: 0,605).

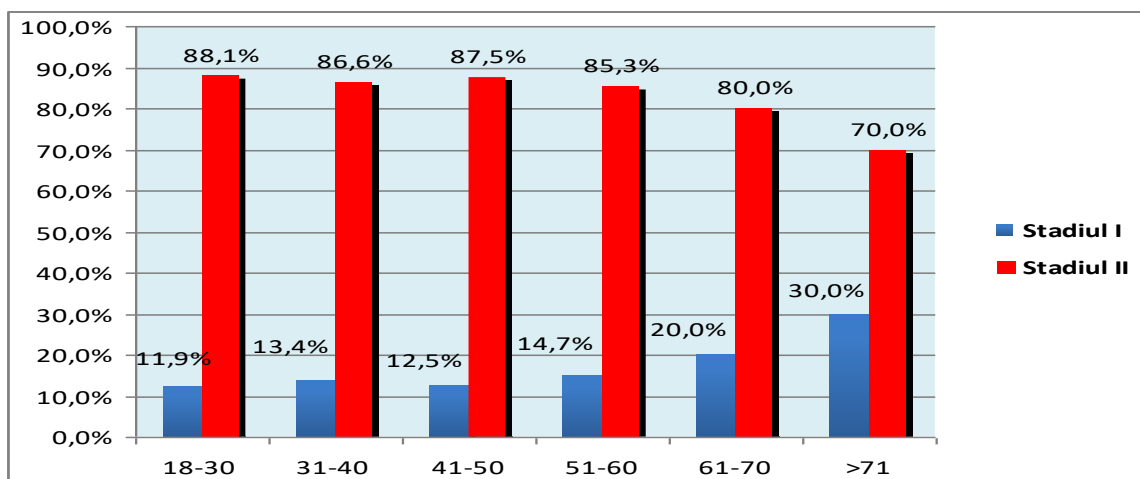


Figura 3.6. Distribuția pacienților cu LHc, în funcție de stadiul bolii și vârstă.

Semnele de intoxicație generală au fost înregistrate la 161 bolnavi (31,8%; ÎI 95% [27,8-36,1]), preponderent în stadiul II al maladii (93,2%; ÎI 95% [88,1-96,5]). La pacienții cu stadiul I simptomele de intoxicație generală au fost constatate în 11 (6,8%; ÎI 95% [3,5-11,9]) cazuri (Figura 3.7)

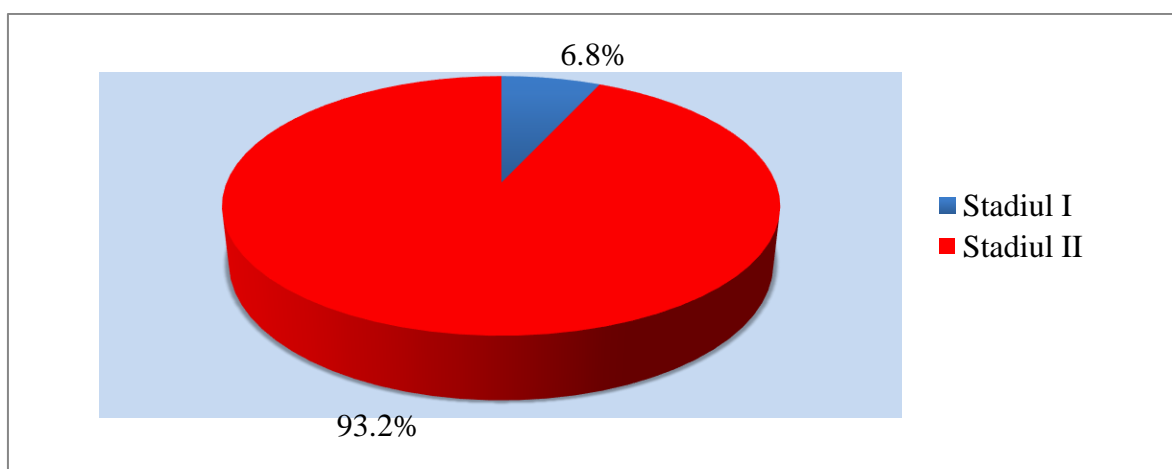


Figura 3.7 Distribuția pacienților cu LHc cu semne de intoxicație generală în funcție de stadiul bolii.

Din simptomele de intoxicare generală au predominat febra 98 pacienți (19,4%; ÎI 95% [16,0-23,1]) și transpirațiile abundente 63 cazuri (12,5%; ÎI 95% [9,7-15,7]). Semnele de intoxicare generală s-au dezvoltat mai frecvent la pacienții cu vârsta de 18-30 de ani - 95 cazuri (34,2%; ÎI 95% [28,6-40,1]) și 31-40 de ani – 35 bolnavi (36,1%; ÎI 95% [26,6-46,7]) după care au urmat persoanele cu vârsta de 51-60 ani - 10 cazuri (29,4%; ÎI 95% [15,1-47,5]), 41-50 ani- 17 pacienți (23,6%; ÎI 95% [14,4-35,1]) și 61-70 de ani - 3 cazuri (20,0%; ÎI 95% [4,3-48,1]). Rar simptomele de intoxicare au fost determinate la bolnavii cu vârsta de peste 71 de ani – 1 caz (10%; ÎI 95% [0,2-44,5]) (Figura 3.8). Astfel, se poate de constatat că simptomele generale de intoxicare, care indică la un prognostic mai puțin favorabil au fost înregistrate mai frecvent la persoanele tinere cu vârsta până la 40 de ani. Diferențe semnificativ statistice nu au fost identificate (χ^2 : 7, 0 gl: 5, p: 0,220).

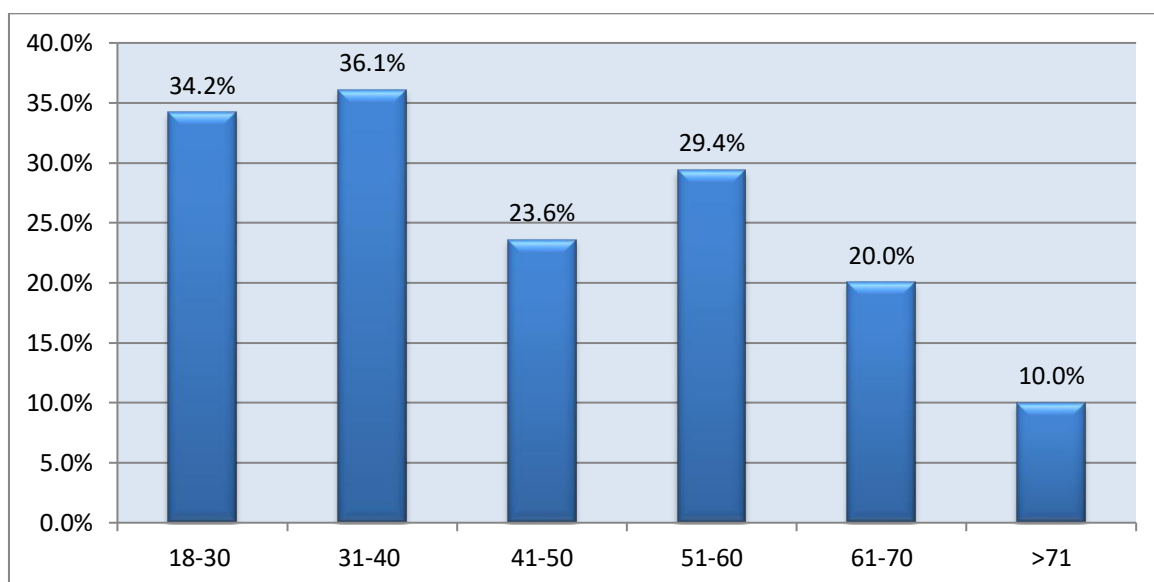


Figura 3.8. **Distribuirea pacienților cu LHc, stadiile I-II cu prezența semnelor de intoxicare generală în funcție de vârstă**

Debutul LHc a avut loc mai frecvent în ganglionii limfatici periferici (320 bolnavi-63,3%). Afectarea primară a mediastinului a fost constatată în 179 (35,4%) cazuri spre deosebire de datele literaturii în care se menționează dezvoltarea primară a LHc în mediastin până la 10% [7]. Rar a fost determinat debutul LHc în ganglionii limfatici abdominali – 7(1,3%) cazuri. Din ganglionii limfatici periferici mai frecvent LHc primar s-a dezvoltat în ganglionii limfatici cervicali în 127(25,1%) și supraclaviculari la 147 (29,1%) bolnavi. Debutul LHc a avut loc rar în ganglionii limfatici submandibulari - 9 (1,8%) pacienți, axilari – 20 (20,0%) cazuri și 9 (1,8%) inghinali. În grupurile de vârstă până la 60 de ani afectarea primară a ganglionilor limfatici cervicali și

submandibulari a avut loc aproximativ cu aceeași frecvență. Însă debutul LHc în mediastin a avut loc mai frecvent la pacienții cu vârsta de 18-30 de ani – 105 (37,7%) cazuri și 31-40 ani – 39 (40,2%) cazuri, fiind în descreștere odată cu majorarea vârstei (χ^2 : 110,4, gl: 30, p: 0,000) (Tabelul 3.1). La persoanele cu vârsta de peste 71 de ani n-a fost diagnosticat nici un caz cu afectarea primară a mediastinului. Astfel, probabilitatea de afectare primară a mediastinului este mai mare la persoanele tinere.

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						
		Submandibular abs. %	Cervicali	supraclavicular	Axilari	inghinali	abdominali	Mediastin
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<0,001								

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

Afectarea primară a ganglionilor limfatici cervicali, supraclaviculari și a mediastinului a avut loc mai frecvent la femei – 286 (63,1%) cazuri, decât la bărbați – 167 (36,9%) (p>0,05). Debutul LHc în ganglionii limfatici axilari a fost înregistrat cu aceeași frecvență la bărbați și femei, iar în ganglionii inghinali au predominat la bărbați 7 (3,6%) cazuri spre deosebire de femei-2(0,6%) (p<0,05). Afectarea ganglionilor abdominali a predominat la bărbați, dar fără diferență

semnificativ statistic față de femei. (Figura 3.9) (χ^2 : 16,9, gl: 6, p: 0,111). Însă numărul de pacienți în cazurile de afectare primară a acestor grupuri de ganglioni limfatici a fost mic pentru a face careva concluzii definitive.

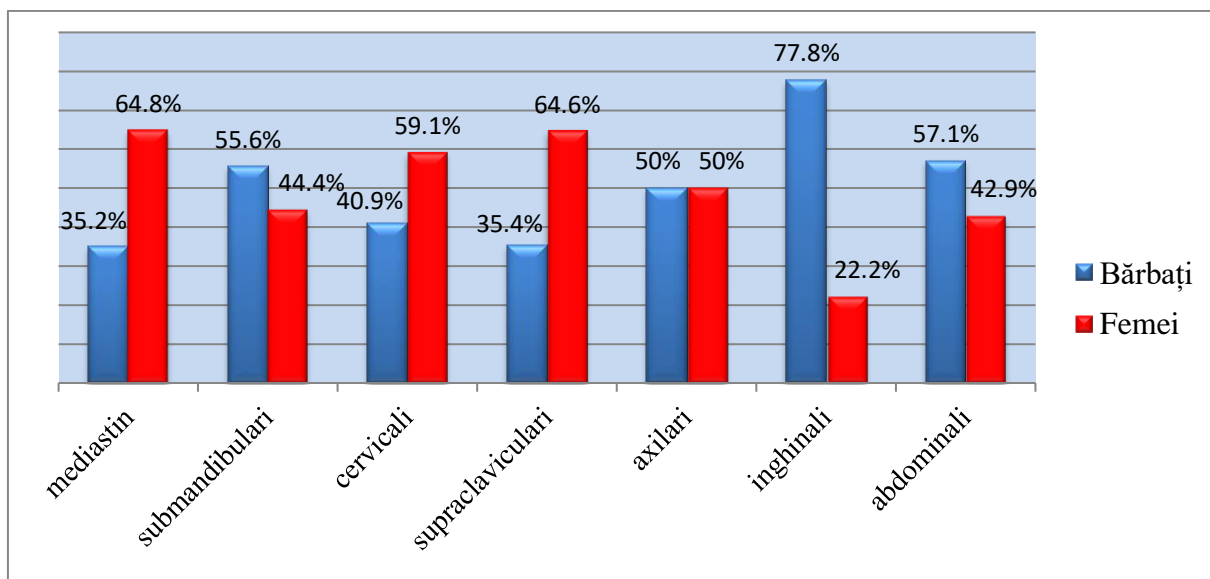


Figura 3.9. Distribuția pacienților cu LHc, stadiile I și II cu remisiuni complete în funcție de localizarea focarului primar și gen.

Se poate de 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 3.10) (χ^2 : 267,7, gl: 3, $p < 0,001$).

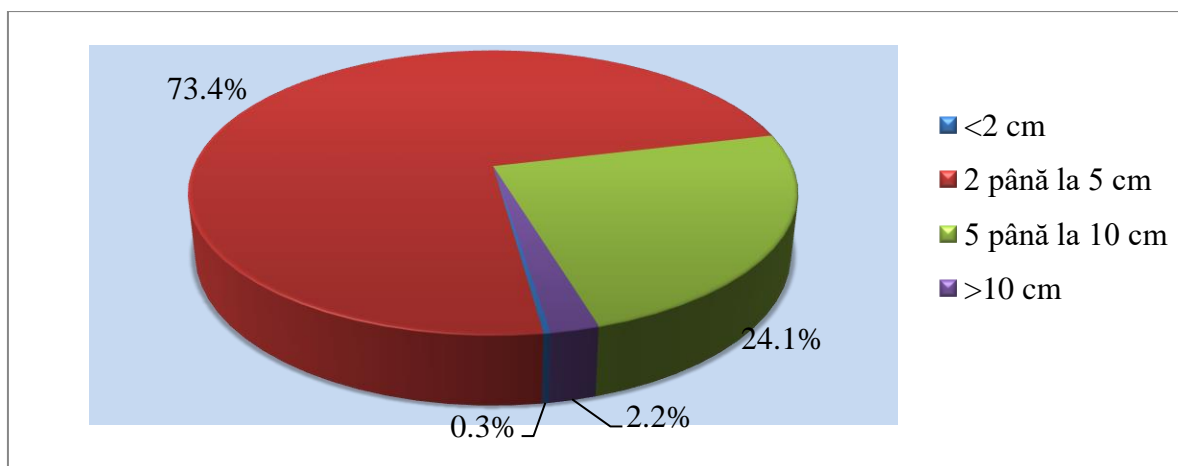


Figura 3.10. Distribuția pacienților cu LHc cu afectarea primară a ganglionilor limfatici periferici în funcție de dimensiunile tumorii.

În toate 7(100%) cazuri cu debut al LHc în ganglionii abdominali dimensiunile tumorii au fost mari, formând conglomerate de ganglioni limfatici (Figura 3.11) (χ^2 : 0,08, gl: 1, p: 0,777).

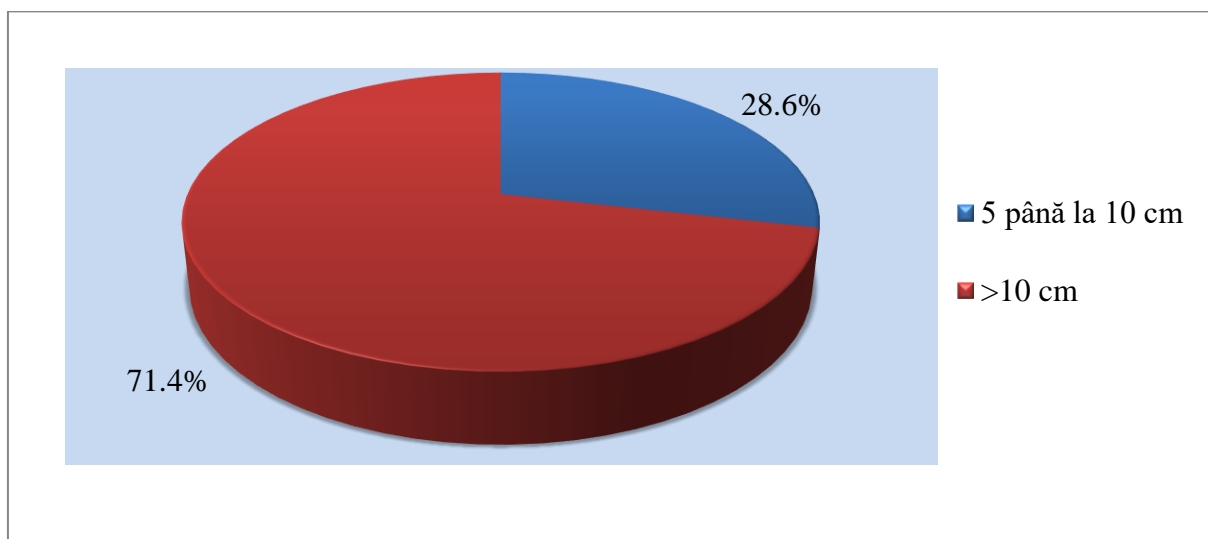


Figura 3.11. Distribuția pacienților cu LH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali în funcție de dimensiunile tumorii

Din 179 pacienți cu afectarea primară a mediastinului în 150 (83,8%) cazuri 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 3.12) (χ^2 : 312,9, gl: 1, $p < 0,001$).

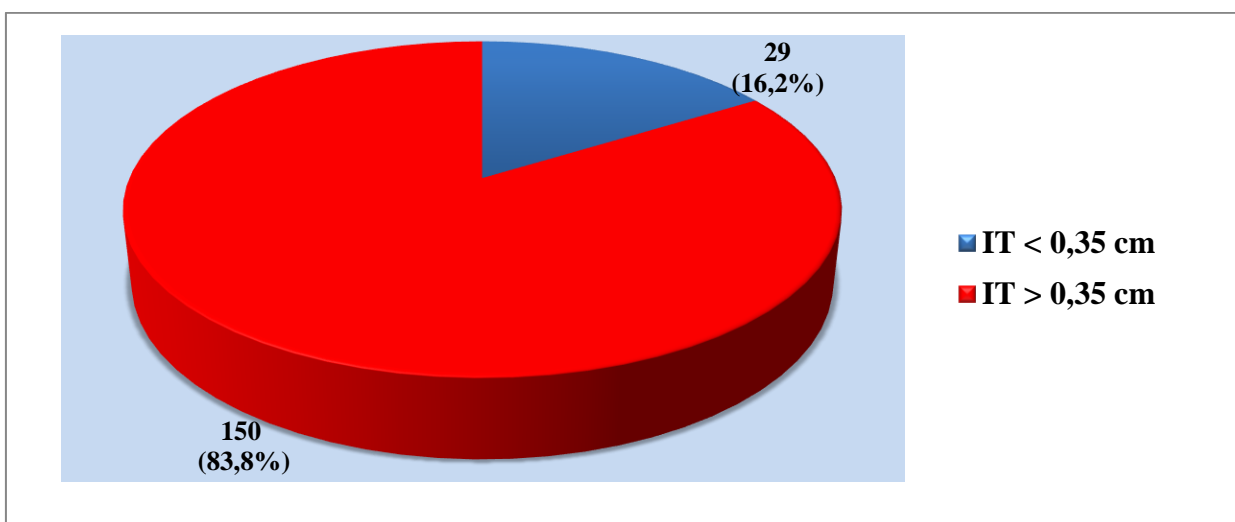


Figura 3.12. Distribuția pacienților cu LHc cu afectarea primară a ganglionilor mediastinali în funcție de dimensiunile tumorii

Astfel, independent de localizarea focarului primar majoritatea pacienților-476 (94,1%) au fost diagnosticați cu dimensiuni mari ale tumorii. Este regretabil faptul că în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici periferici, care sunt localizări vizuale și există posibilitatea de a fi identificați cu dimensiunile tumorii nu mari, la 319 (99,7%) pacienți diagnosticul de LHc a fost stabilit când dimensiunile tumorii au fost mai mari de 2 cm. Aceste date denotă o evoluție lentă a maladiei cu discomfort minimal la dimensiunile mici ale tumorii ce determină adresarea tardivă a pacienților la medic.

Analiza duratei maladiei de la primele semne ale bolii până la stabilirea diagnosticului a arătat că mai frecvent - la 188 (37,2%) pacienți, diagnosticul de LHc a fost constatat în decurs de 2- 3 luni după apariția primelor semne ale bolii. Până la o lună diagnosticul de LHc a fost stabilit doar la 120 (23,7%) bolnavi, de la 2 până 3 luni – la 188 (37,2%), de la 4 până la 12 luni – la 170 (33,6%) și peste 12 luni – la 28 (5,5%) pacienți. Până la o lună LHc a fost diagnosticat mai frecvent la persoanele cu vârsta de 18-30 ani (29,9%) și de peste 70 de ani (30,0%), semnificativ diferit de grupurile de vârstă 31- 40 ani (13,4%) și de 41-50 de ani (13,9%), iar până la 3 luni pacienții cu vârsta 61-70 de ani (60,0%) cazuri. În celelalte grupuri de vârstă diagnosticul a fost stabilit aproximativ cu aceeași frecvență în intervalele de timp studiate (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Durata maladiei de la primele semne ale bolii până la stabilirea diagnosticului în funcție de vârstă

Vârsta, ani	Numarul de bolnavi	Durata maladiei în luni				
		≤ 1 abs.(%)	2-3 abs.(%)	4-6 abs.(%)	7-12 abs.(%)	>12 abs.(%)
18-30	278	83(29,9*)	97(34,9)	55(19,8)	29(10,4)	14(5,0)
31-40	97	13(13,4*)	36(37,1)	22(22,7)	18(18,6)	8(8,2)
41-50	72	10(13,9)	29(40,3)	15(20,8)	14(19,4)	4(5,6)
51-60	34	8(23,5)	14(41,2)	5(14,7)	6(17,6)	1(3,0)
61-70	15	3 (20,0)	9(60,0)	2 (13,3)	-	1(6,7)
> 71	10	3(30,0)	3(30,0)	2(20,0)	2(20,0)	-
Total	506	120(23,7)	188(37,2)	101(19,8)	69(13,8)	28(5,5)

χ^2 : 28,2, gl: 10, p: 0,104

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

Nu s-a identificat o diferență statistic semnificativă în termenii de stabilire a diagnosticului la bărbați și femei (Tabelul 3.3).

Stabilirea tardivă a diagnosticului de LH a contribuit la faptul că majoritatea pacienților - 440 (87,0%) au fost identificați în stadiul II al maladiei.

Tabelul 3.3. Durata maladiei de la primele semne ale bolii până la stabilirea diagnosticului în funcție de gen

Sexul	Numarul de bolnavi	Durata maladiei în luni				
		≤ 1 abs.(%)	2-3 abs.(%)	4-6 abs.(%)	7-12 abs.(%)	> 12 abs.(%)
Bărbați	197	55(27,9)	71(36,0)	35(17,8)	23(11,7)	13(6,6)
Femei	309	65(21,0)	117(37,9)	65(21,0)	47(15,2)	15(4,9)
Total	506	120(23,7)	188(37,2)	100(19,8)	70(13,8)	28(5,5)
χ^2 : 4,9, gl: 4, p: 0,297						

3.3. Supraviețuirea pacienților cu LHc, stadiile I-II cu remisiuni complete, obținute după tratamentul de primă linie.

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 3.13). Aceste date sunt puțin mai joase în comparație cu datele literaturii de specialitate în care se menționează 87% și 81%, respectiv [98, 131].

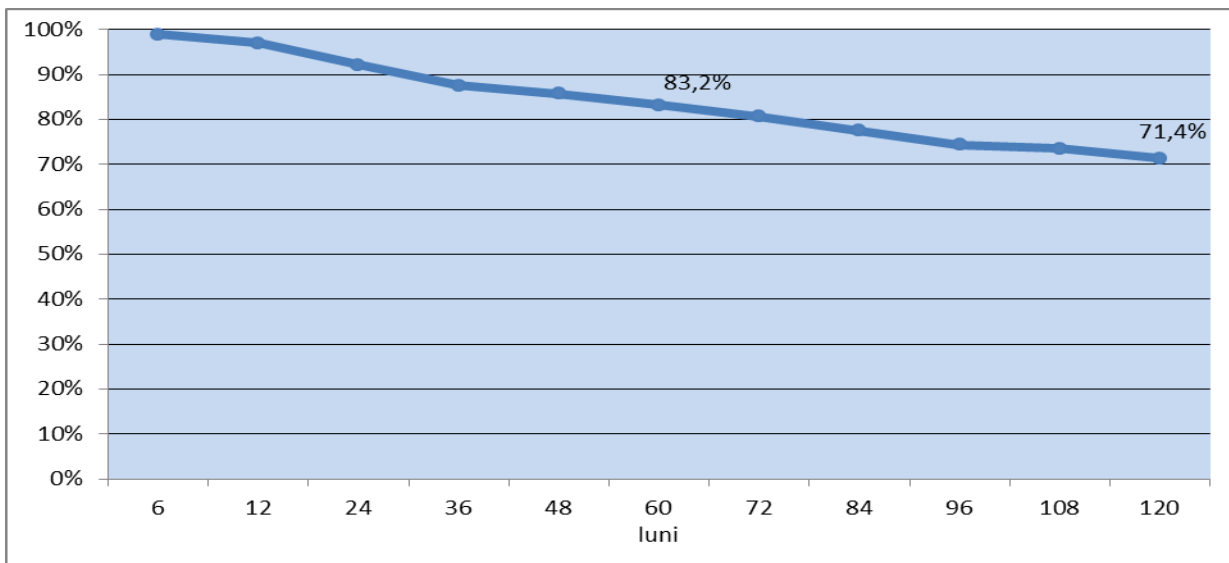


Figura 3.13. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu LHc, sadiile I-II cu remisiuni complete.

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. 14).

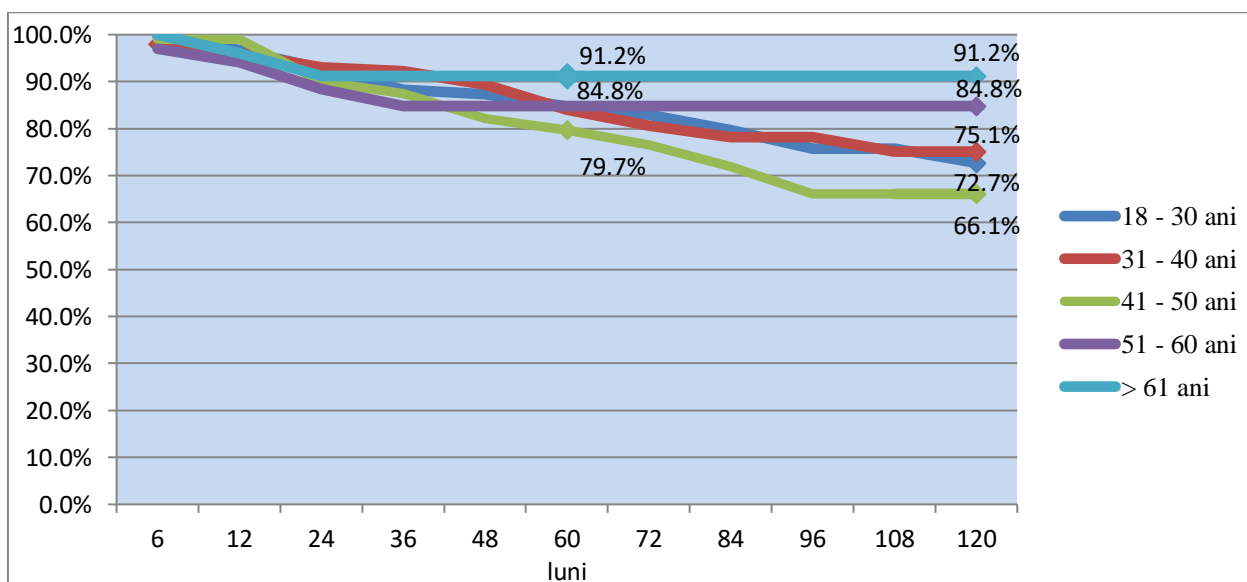


Figura 3.14. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu LHc, stadiile I-II cu remisiuni complete în funcție de vârstă

Determinarea supraviețuirii fără progresie la 5 și 10 ani în funcție de tipul morfologic a arătat că a fost mai înaltă la pacienții cu LHc, varianta cu predominare limfoidă, care a rămas constantă pentru ambele perioade la nivel de 87,0%, în comparație cu tipul scleroza nodulară la care supraviețuirea fără progresie la 5 ani a fost egală cu 80,7% iar la 10 ani – 68,5%. La 5 ani supraviețuirea la tipul mixt celular a constituit 87,0%, iar la scleroză nodulară 80,7%, cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) (Figura 3.15). Din cauza numărului mic de pacienți cu LHc tipul depleție limfoidă supraviețuirea la acești pacienți nu a fost posibil de calculat.

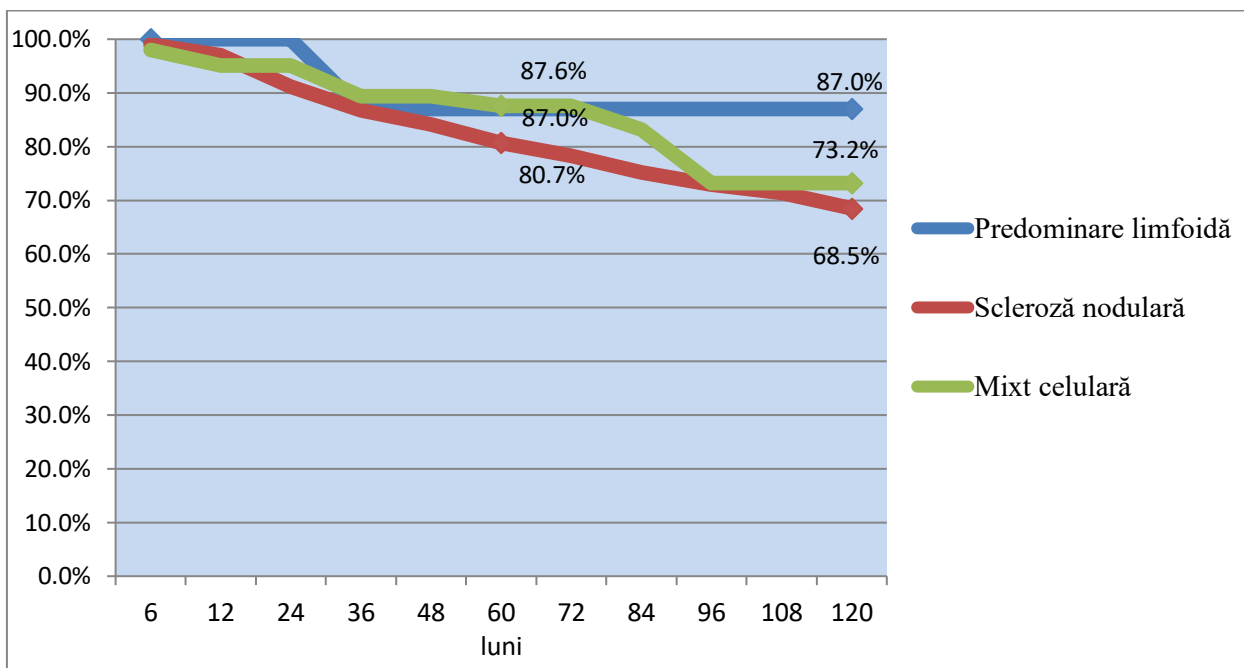


Figura 3.15. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu LHc, stadiile I-II cu remisiuni complete în funcție de tipul morfologic.

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 maladii 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 3.16).

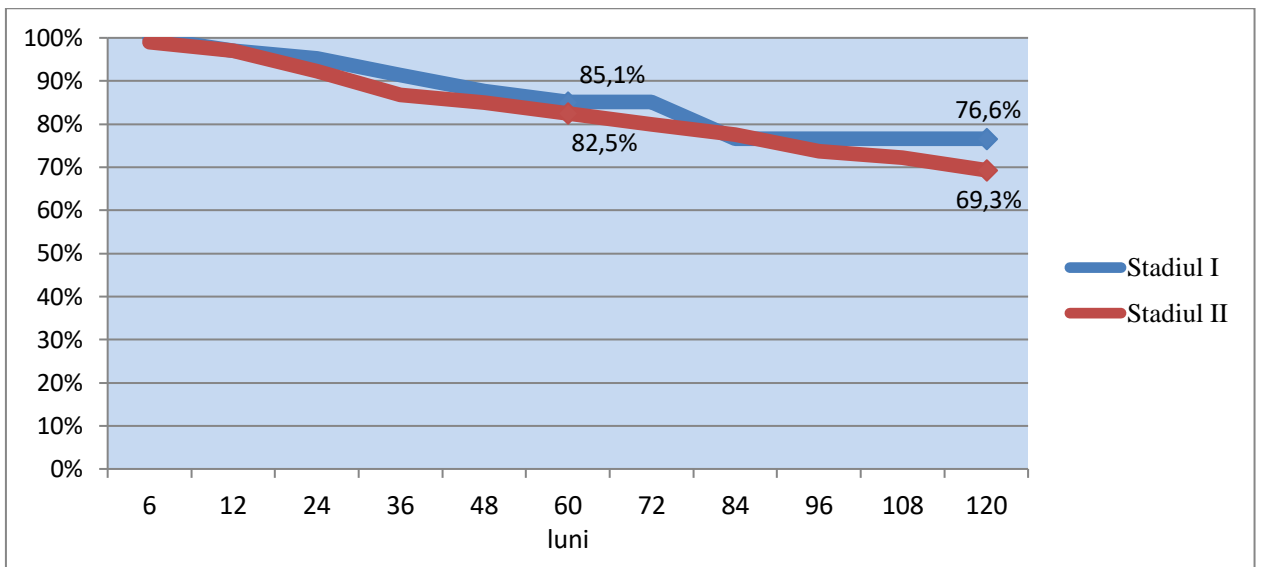


Figura 3.16. **Supraviețuirea fără progresie cu LHc, stadiile I-II cu remisuni complete în funcție de stadiul bolii.**

Valorile supraviețuirii la 5 ani și 10 ani nu s-au deosebit esențial în funcție de localizarea focarului primar al LHc. În cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici periferici supraviețuirea la 5 și 10 ani a fost 82,5% și 72,3%, respectiv iar la pacienții cu debutul maladiei în mediastin - 84,0% și 70,5%, corespunzător) ($p < 0,05$) (Figura 3.17).

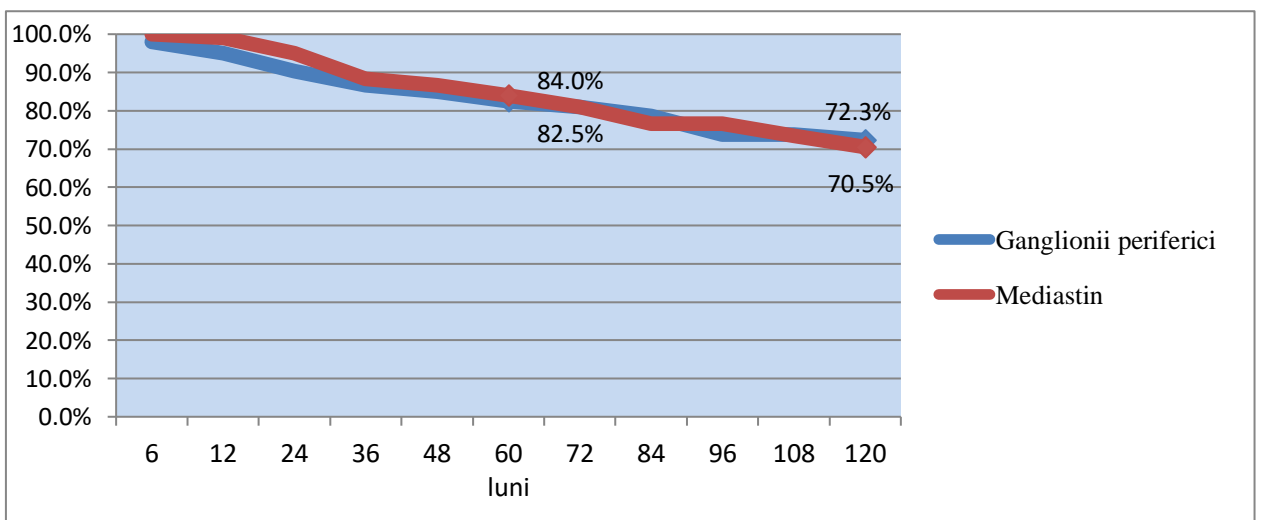


Figura 3.17. **Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu LHc, stadiile I-II cu remisuni complete în funcție de localizarea focarului primar.**

Astfel, s-a constatat că supraviețuirea fără progresie a variat în funcție de vârstă, tipul morfologic, și stadiul clinic.

3.4. Frecvența recidivelor și caracteristica lor clinică în funcție de vârstă, gen și tipul morfologic. Caracterul, perioada apariției recidivelor, și factorii de risc de dezvoltare a lor.

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% [24, 25, 102].

Repartizarea bolnavilor cu recidive în funcție de vârstă a evidențiat că puțin mai mult de jumătate din pacienți au fost cu vârsta de 18-30 ani -51 cazuri (51,5%; ÎÎ 95% [41,3-61,7]) după care a urmat vârsta de 31-40 de ani și 41-50 de ani - 23 (23,2%) pacienți (ÎÎ 95% [15,3-32,8]) și 18 (18,2%) cazuri (ÎÎ 95% [11,2-27,2]), respectiv. Rar au fost înregistrate recidivele la pacienții cu vârsta de 51-60 și 61-70 de ani -5 (5,1%) (ÎÎ 95% [1,2-11,4]) și 2 (2,0%) cazuri (ÎÎ 95% [0,3-7,1]), corespunzător (Figura 3.18).

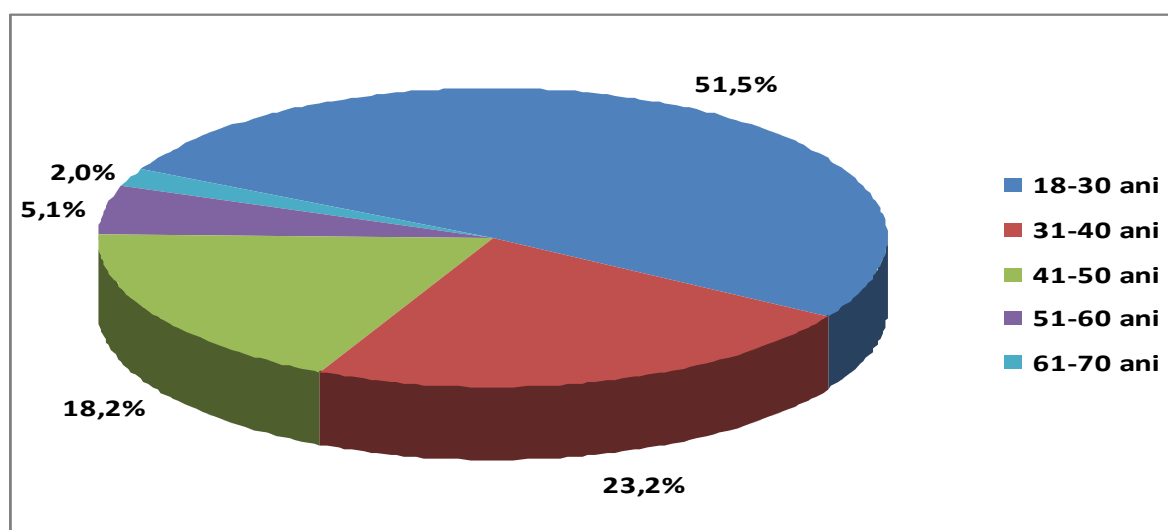


Figura 3.18. Repartizarea bolnavilor cu recidive ale LHc în funcție de vârstă

Însă calcularea frecvenței recidivelor din numărul total de pacienți cu remisiuni complete în fiecare grup de vârstă a arătat că frecvența a fost mai înaltă la pacienții cu vârsta 41-50, deoarece din 72 bolnavi din acest grup cu LHc cu remisiuni complete recidivele s-au dezvoltat la 18 din ei, ce constituie 25,0%. La pacienții cu vârsta de 31-40 de ani recidivele au fost înregistrate la 23 din 97 - 23,7% cazuri. Mai rar frecvența recidivelor a avut loc la bolnavii cu vârsta de 18-30, 51-60 și 61-70 de ani (18,3%, 14,7% și 13,3%, corespunzător) (Figura 3.19) (χ^2 : 6,0, gl: 5, p: 0,308)

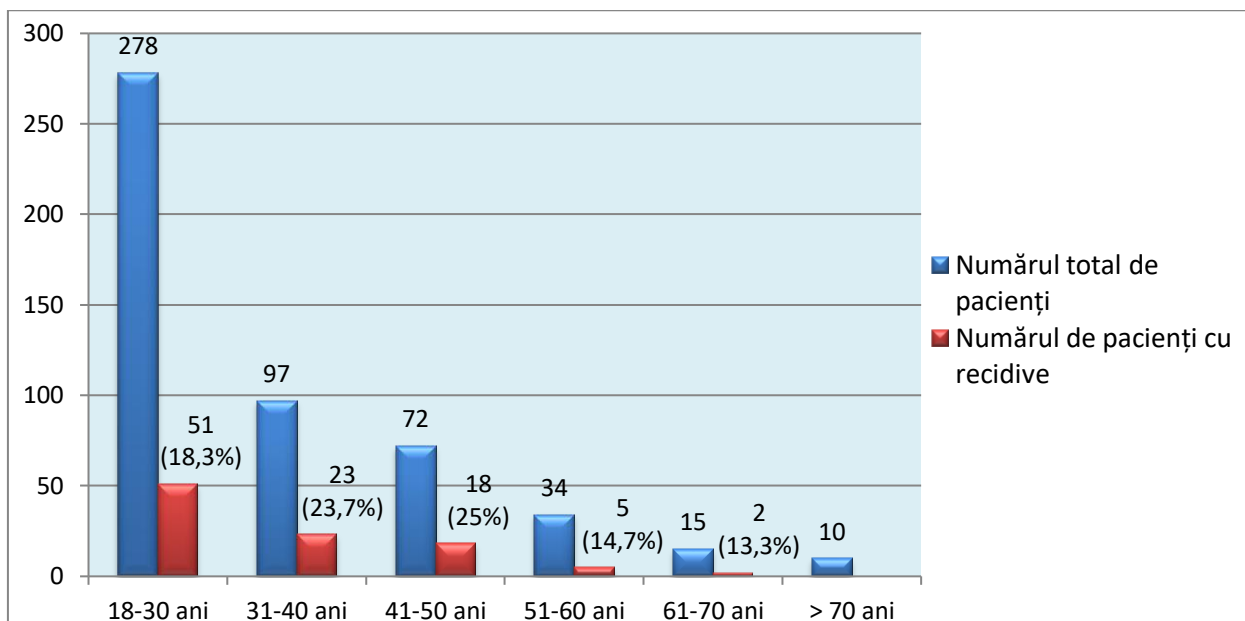


Figura 3.19. Distribuția pacienților cu recidive ale LHC în funcție de vârstă

Astfel, recidivele au avut loc mai frecvent la persoanele din grupurile de vârstă de la 31 până la 50 de ani ce atestă că persoanele cu această vârstă prezintă un risc mai înalt de dezvoltare a recidivelor spre deosebire de datele literaturii unde ca factor de risc este considerată vârsta de peste 50 de ani.

În grupul pacienților cu recidive bărbați au fost 46 (46,5%; ÎI 95% [36,4-56,8]) și femei – 53 (53,5%; ÎI 95% [3,2-63,6]) (Figura 3.20).

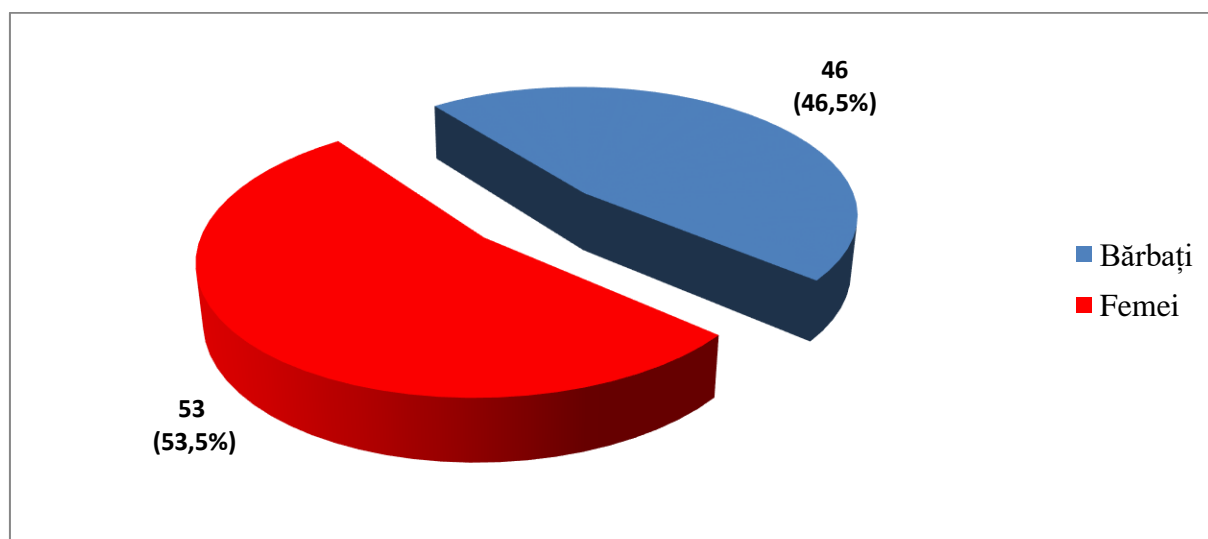


Figura 3.20. Distribuția pacienților cu recidive ale LHC în funcție de gen

Calcularea frecvenței recidivelor din numărul total de bărbați și femei a arătat că a fost mai înaltă la bărbați (46 din 197 pacienți – 23,3%) și mai rar la femei (53 din 309 pacienți – 17,8%)

(Figura 3.21) (χ^2 : 2,9, gl: 1, p: 0,087). Deci, riscul de dezvoltare a recidivelor a fost mai mare la bărbați.

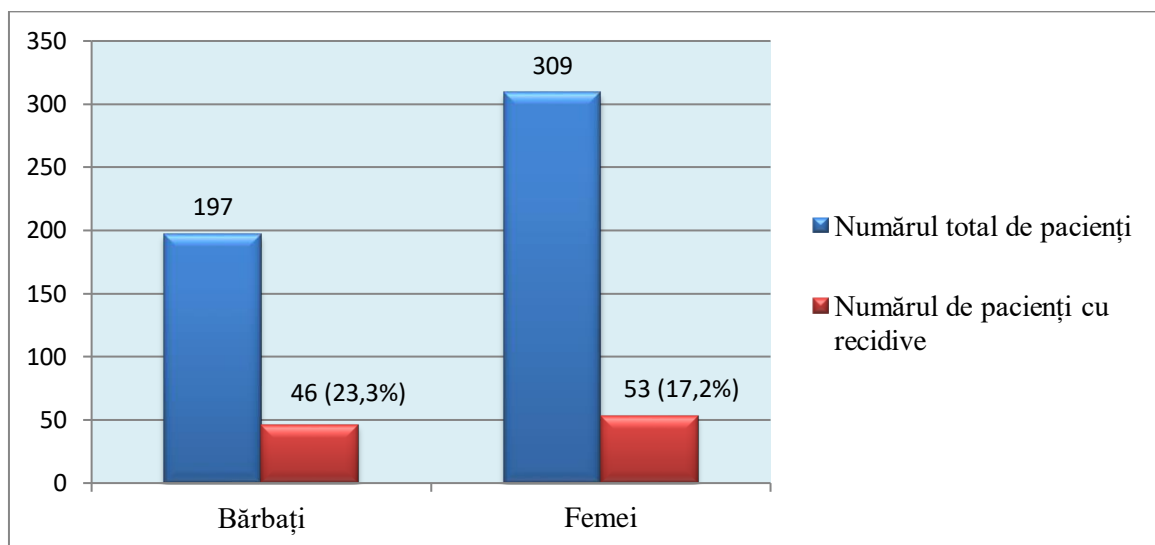


Figura 3.21. Distribuția pacienților cu recidive ale LHc în funcție de gen

Analiza frecvenței recidivelor în funcție de tipul morfologic a arătat că majoritatea pacienților cu recidive 84 (84,8%;) Î 95% [76,2-91,3]) au fost cu varianta scleroză nodulară, 11 (11,2%; Î 95% [5,7-19,0]) bolnavi cu tipul mixt-celular și câte 2 (2%; Î 95% [0,3-7,1]), respectiv) cazuri - variantele cu predominare limfoidă și depleție limfoidă a LHc (Figura 3.22).

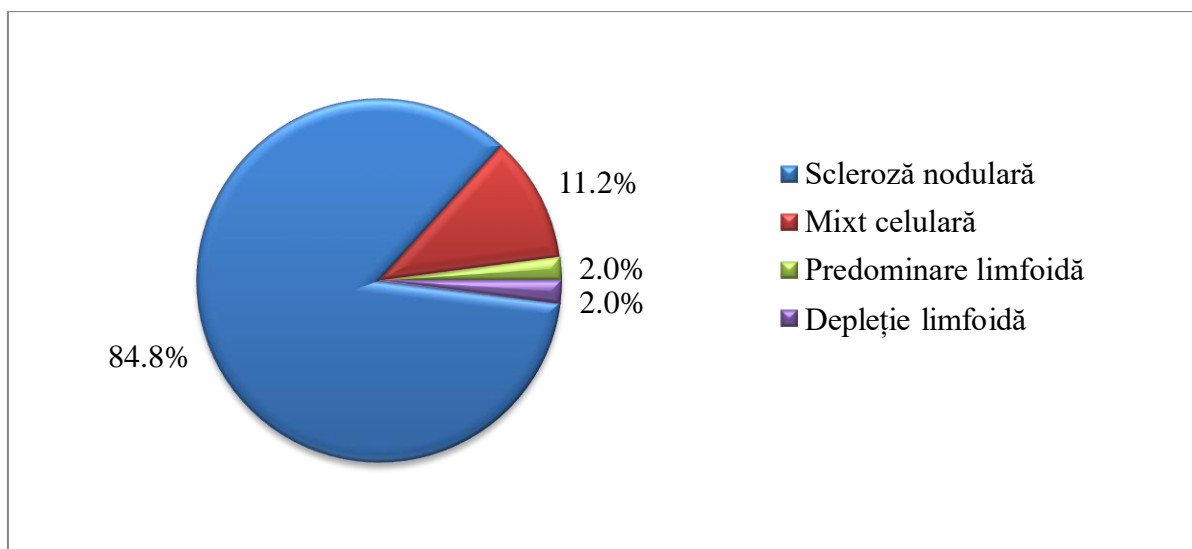


Figura 3.22. Distribuția pacienților cu recidive ale LHc, în funcție de tipul morfologic

În toate categoriile de vârstă recidivele au fost înregistrate mai des la pacienții cu tipul scleroză nodulară însă, nu s-au identificat diferențe statistice semnificative (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Distribuția pacienților cu recidive ale LH în funcție de varianta morfologică și vârstă

Vârsta, Ani	Numărul de bolnavi	Varianta morfologică			
		Scleroză nodulară	Mixt Celulară	Predominare limfoidă	Depleție Limfoidă
18-30	51	46 (90,2)	3(5,8)	1(2,0)	1(2,0)
31-40	23	18(78,3)	4(17,4)	-	1(4,3)
41-50	18	13(72,2)	4(22,2)	1(5,6)	-
51-60	5	5(100,0)	-	-	-
61-70	2	2(100,0)	-	-	-
Total	99	84(84,8)	11(11,2)	2(2,0)	2(2,0)

χ^2 : 8,5, gl: 12, p: 0,744

Determinarea frecvenței recidivelor din numărul total de pacienți cu remisiuni complete în fiecare tip morfologic a demonstrat că frecvența recidivelor a fost mai înaltă nu la pacienții cu varianta scleroză nodulară, ce reiese din numărul pacienților cu recidive dar la cei cu LHc cu depleție limfocitară, care a constituit 28,6% după care a urmat tipul scleroză nodulară (20,3%), apoi mixt celulară (16,7%). Mai rar au avut loc recidive în LHc cu predominanță limfocitară (10,5%) (Figura 3.23) (χ^2 : 1,8, gl: 3, p: 0,607).

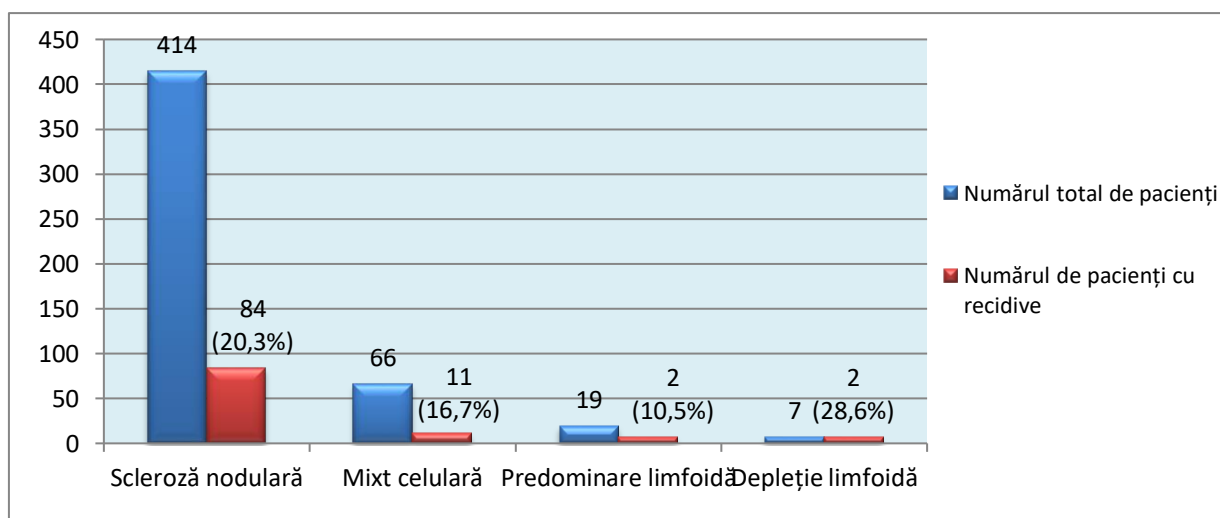


Figura 3.23. Distribuția pacienților cu recidive ale LHc în funcție de tipul morfologic

Aceste date corespund cu datele literaturii în care se menționează că prognosticul este mai puțin favorabil la pacienții cu LHc cu depleție limfocitară [9,58,75]. Chiar dacă au fost obținute remisiuni complete riscul de dezvoltare a recidivelor este mai înalt la pacienții cu acest tip al LHc (28,6%). Deaceia ca factori de prognostic nefavorabil poate fi considerat tipul morfologic cu depleție limfocitară după care urmează scleroza nodulară.

La majoritatea pacienților - 82 (82,8%; $I\hat{I}$ 95% [73,9-89,7]) s-au dezvoltat recidive tardive. Recidivele precoce (până la 12 luni) au fost constatate doar în 17 (17,2%; $I\hat{I}$ 95% [10,3-26,1]) cazuri (Figura 3.24).

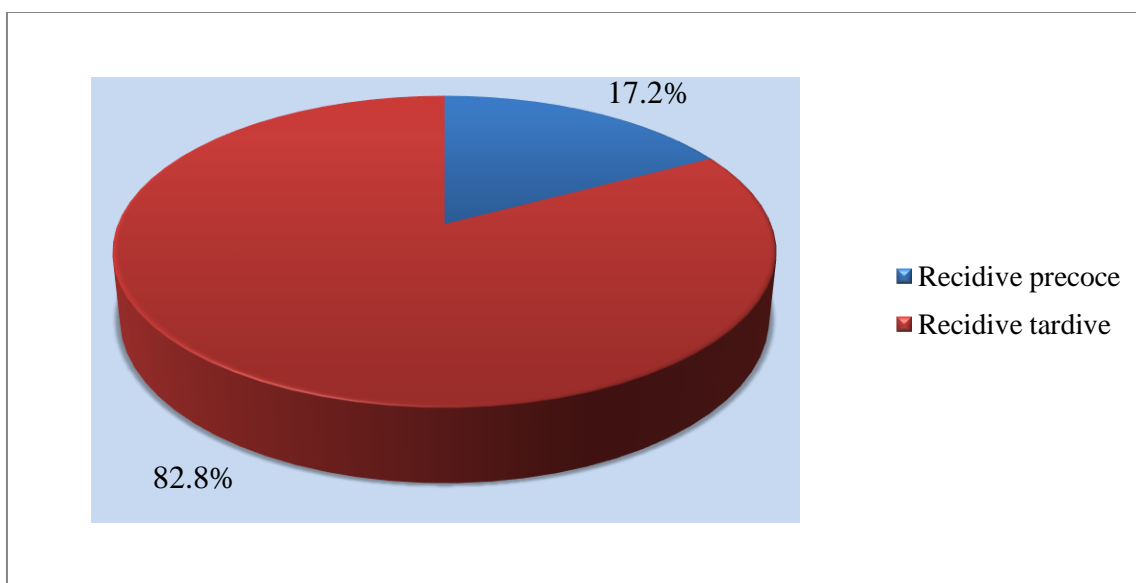


Figura 3.24. Distribuția pacienților cu recidive ale LHc în funcție de perioada apariției lor

Recidivele tardive s-au dezvoltat preponderent până la 2 ani de remisiune completă – 23(23,2%) pacienți și până la 3 ani – 21 (21,2%) cazuri. Ulterior numărul lor a fost în descreștere și până la 4 ani au constituit – 7 (7,1%) pacienți, 5 ani – 9(9,1%), 6 ani – 5(5,1%), 7 ani – 5(5,1%), 8 ani – 4(4,01%), 9 ani – 1(1,01%) și până la 10 ani – 2(2,02%). Este necesar de menționat că la 5(5.1%) pacienți recidivele au avut loc peste 10 ani. Recidivele tardive au predominat în grupurile de vârstă până la 50 de ani, preponderent la pacienții cu vârstă 41 – 50 de ani (94,4%). La pacienții cu vârstă 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 vârstă de 51 – 60 de ani (40,0%), însă au fost puțini bolnavi și nu este posibil de-a face careva concluzii ca și în grupul de vârstă 61 – 70 în care au fost doar 2 pacienți (unul cu recidive precoce, altul – tardivă) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Distribuția pacienților cu recidive precoce și tardive ale LHC în funcție de vârstă

Vârsta, Ani	Numărul de bolnavi	Frecvența %	Recidive	
			Precoce	Tardive
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

Recidivele tardive au predominat atât la bărbați (76,1%) cât și la femei (88,7%), însă recidivele precoce au avut loc puțin mai frecvent la bărbați (23,9%), decât la femei (11,3%) (Figura 3.25) (χ^2 : 1,3, gl: 1, p: 0,262). Diferențe statistic semnificative nu s-au determinat.

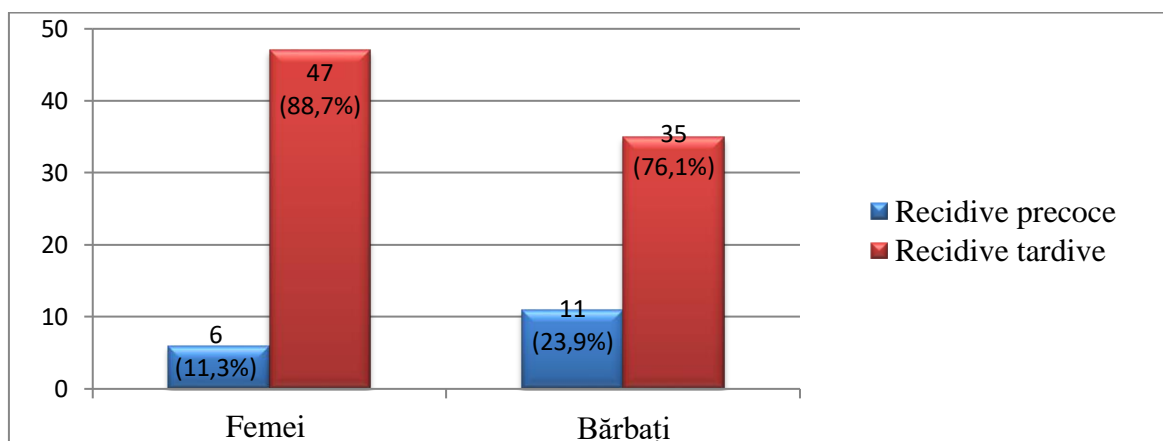


Figura 3.25. Distribuția pacienților cu recidive ale LHC precoce și tardive în funcție de gen

S-a constatat că 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) (χ^2 : 17,8, gl: 5, p: 0,023). Pacienți cu recidive în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici abdominali și inghinali au fost puțini, deaceia nu este posibil de efectuat careva concluzii definitive despre aceste localizări primare (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Distribuția pacienților cu recidive precoce și tardive ale LHC în funcție de localizarea inițială a focarului primar

Perioada dezvoltării recidivelor	Numărul de bolnavi	Localizarea focarului primar					
		Ganglionii limfatici					
		Cervicali abs.(%)	Supraclaviculari abs.(%)	Axilari abs.(%)	Inghinali abs.(%)	Abdominali abs.(%)	Mediastin abs.(%)
Precoce	17	3(15.8)	7(20,6)	5(50,0*)	1(100)	-	1(3,0*)
Tardivă	82	16(84.2)	27(79,4)	5(50,0*)	-	2(100)	32(97,0*)
Total	99	19(100)	34(100)	10(100)	1(100)	2(100)	33(100)
χ^2 : 17,8, gl: 5, p: 0,023							

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

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. Recidivele locale + avansare în recidivele precoce au avut loc la 4(23,5%) pacienți, iar în tardive – 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 3.7). Deci, atât în recidivele precoce cât și în cele tardive a predominat avansarea LHC (70,6% și 62,2%, respectiv).

Tabelul 3.7. Distribuția pacienților cu recidive ale LH 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).

3.5. Frecvența recidivelor în funcție de localizarea focarului primar, stadiul bolii și dimensiunile tumorii. Factorii de risc de dezvoltare a recidivelor.

Recidivele au fost constatate mai frecvent la pacienții cu debutul LH în ganglionii supraclaviculari și în mediastin (34 cazuri - 34,3% și 33 cazuri - 33,3%, respectiv) după care au urmat ganglionii limfatici cervicali 19 (19,2%) cazuri. Mai rar recidivele au avut loc în cazurile de afectare primară a ganglionilor axilari la 10 (10,1%) bolnavi și foarte rar a ganglionilor limfatici inghinali și abdominali - 1(1,1%) și 2 (2,0%) pacienți, corespunzător). Este necesar de menționat că recidivele care au avut loc la pacienții cu debutul LHc în mediastin au fost înregistrate doar la pacienții din grupurile de vârstă 18-30, 31-40, 41-50 de ani (37,3%, 34,8% și 33,4%, respectiv). După vârsta de 50 de ani recidive în mediastin n-au fost constatate nici într-un caz. În cazurile de afectare primară a ganglionilor supraclaviculari recidivele au avut loc mai frecvent la pacienții cu vârsta de 51-60 de ani (40,0%) și 18-30 de ani (39,2%) (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Distribuția pacienților cu recidive în funcție de localizarea focarului primar al LHc și vârstă

Vârsta, Ani	Numărul de bolnavi	Focarul primar					
		cervicali	Supraclaviculari	Axilari	Inghinali	abdominali	Mediastin
18-30	51(51,5%)	8(15,7)	20(39,2)	4(7,8)	-	-	19(37,3)
31-40	23(23,2%)	6(26,1)	6(26,1)	2(8,7)	1(4,3)	-	8(34,8)
41-50	18(18,2%)	2(11,1)	6(33,3)	2(11,1)	-	2(11,1)	6(33,4)
51-60	5(5,1%)	1(20,0)	2(40,0)	2(40,0)	-	-	-
61-70	2(2,0%)	2(100)	-	-	-	-	-
> 71	-	-	-	-	-	-	-
Total	99	19(19,2)	34(34,3)	10(10,1)	1(1,1)	2(2,0)	33(33,3)
χ^2 : 31,5, gl: 25, p: 0,491.							

Determinarea frecvenței recidivelor reeșind din numărul total de pacienți cu remisiuni complete și numărul cazurilor cu recidive în funcție de localizarea focarului primar al LHc, care a avut loc inițial la stabilirea diagnosticului, a arătat că frecvența recidivelor a fost mai înaltă în grupul de pacienți cu debutul maladiei în ganglionii limfatici axilari la care recidivele au fost înregistrate la 10 din 28 pacienți, ce constituie 35,7%, după care au urmat ganglionii limfatici abdominali – 2 din 7 bolnavi – 28,5% și supraclaviculari – 34 din 147 – 23,1%. În cazurile de debut al LHc în mediastin recidivele au fost înregistrate la 33 din 179 pacienți – 18,4% și ganglionii cervicali - 19 din 127 bolnavi – 14,9%. Rar recidivele au fost diagnosticate la pacienții cu afectarea primară a ganglionilor inghinali - 1 din 9 cazuri, frecvența constituind - 11,1% (Figura 3.26). Este necesar de menționat, că în cazul afectării ganglionilor axilari frecvența recidivelor din totalul pacienților cu recidive -10(10,1%) cazuri este semnificativ mai mare decât ponderea pacienților care nu au făcut recidivă 18 (4,4%) cazuri (χ^2 : 22,2, gl: 11, p: 0,023).

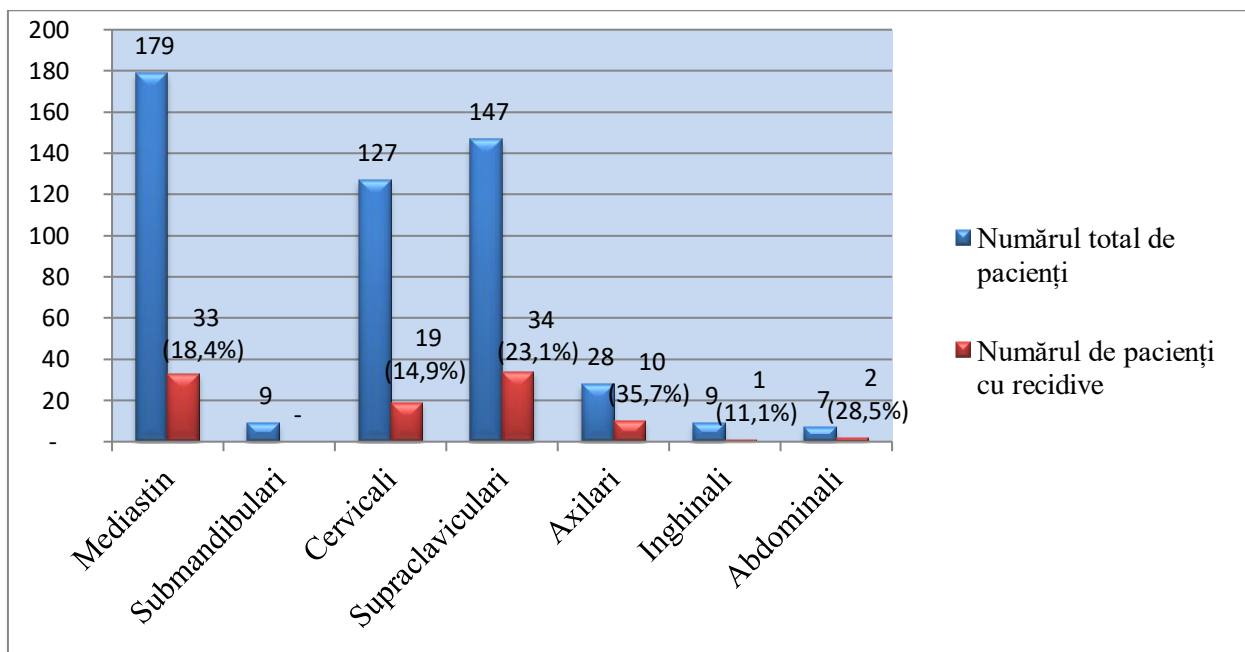


Figura 3.26. Distribuția pacienților cu recidive în funcție de localizarea focarului primar

Deci, reeșind din cele expuse procentul recidivelor în funcție de localizarea inițială a focarului primar, calculat doar din numărul de pacienți cu recidive, a fost mai înalt în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici supraclaviculari (34,3%) și a mediastinului (33,3%). Însă calcularea frecvenței recidivelor din numărul total de pacienți cu remisiuni complete la fiecare localizare a focarului primar a arătat că frecvența recidivelor a avut loc mai des în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici axilari (35,7%), abdominali (28,5%), supraclaviculari (23,1%) după care au urmat în mediastin (18,4%) (Figura 3.26).

Deoarece pacienți cu debutul LHc în ganglionii abdominali au fost puțini la număr este dificil de-a face careva concluzii definitive, de aceea veridic frecvența recidivelor a fost mai înaltă în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici axilari, supraclaviculari și în mediastin. Astfel, factori de risc de dezvoltare a recidivelor pot fi considerați ganglionii limfatici axilari, supraclaviculari și în mediastin.

Analiza recidivelor în funcție de stadiul bolii a arătat că recidivele au avut loc mai frecvent la pacienții cu stadiul II al maladiei 86 cazuri (86,9%; ÎI 95% [78,6-92,8] spre deosebire de stadiul I - 13 cazuri (13,1%; ÎI 95% [7,2-21,4]). Aparent este că majoritatea recidivelor (86,9%) s-au dezvoltat la pacienții cu stadiul II al bolii și doar în 13,1% cazuri au fost determinate la bolnavii cu stadiul I al LHc (Figura 3.27).

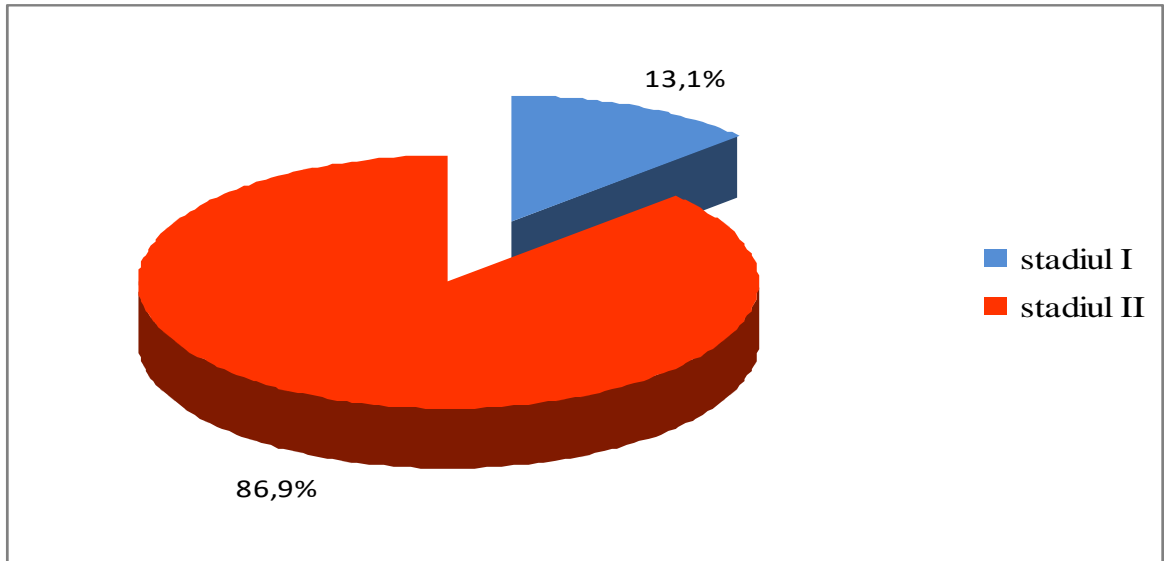


Figura 3.27. Distribuția pacienților cu recidive al LHc în funcție de stadiul bolii

Însă calcularea recidivelor din numărul total de pacienți cu remisiuni complete cu stadiul I al maladiei a arătat că recidivele au fost constatate la 13 din 66, ceea ce constituie 19,7% ; ÎÎ 95% [10,9-31,3] În stadiul II al LHc din 440 de bolnavi recidivele au avut loc în 86 (19,5% ; ÎÎ 95% [15,9-23,6]) cazuri (Figura 3.28)

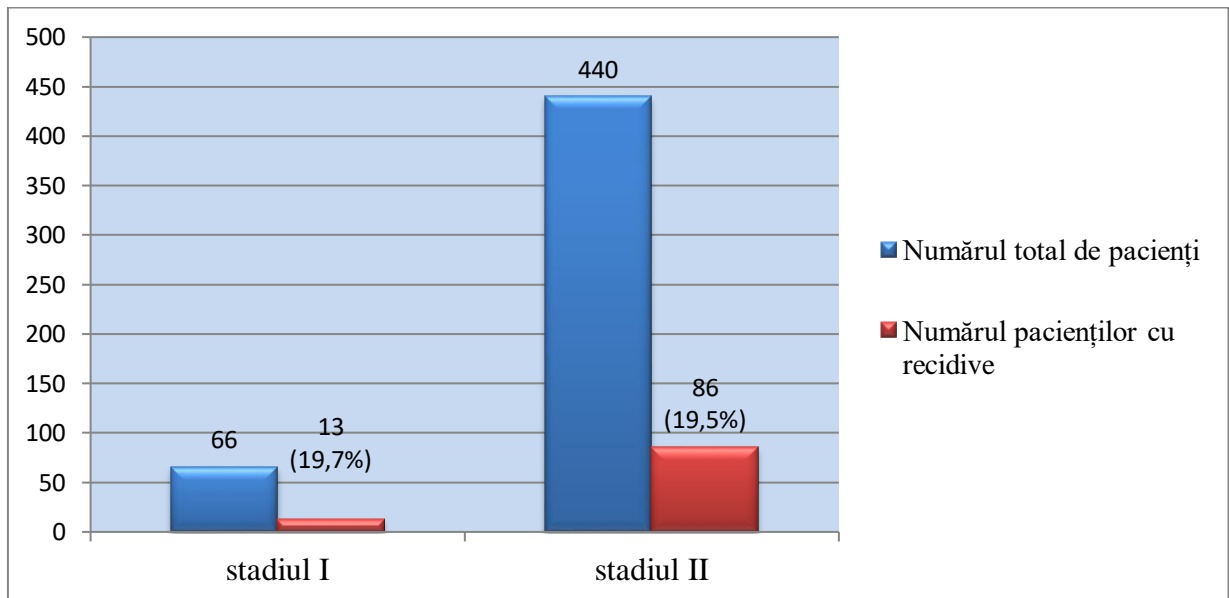


Figura 3.28. Distribuția pacienților cu recidive în funcție de stadiul bolii.

Din aceste date reiese că frecvența recidivelor a fost identică în stadiul I și II al LHc. Apare întrebarea de ce frecvența recidivelor este atât de înaltă la pacienții cu remisiuni complete diagnosticați inițial cu stadiul I al bolii? S-a determinat că din 13 pacienți cu recidive din numărul

pacienților cu stadiul I al LHc și cu remisiuni complete la 7(53,8%) din ei, puțin mai mult de jumătate, debutul maladiei a fost în mediastin. Calcularea procentului de recidive la pacienții cu afectarea primară a mediastinului cu stadiul I al maladiei a atestat că a fost destul de înalt și a constituit 35,0%. Aceste date încă o dată ne confirmă că afectarea primară a mediastinului prezintă un factor de risc de dezvoltare a recidivelor. În 3 (23,1%) cazuri debutul bolii a avut loc în ganglionii limfatici cervicali, la 2 (15,4%) pacienți în ganglionii limfatici supraclaviculari și într-un caz (7,7%) – în ganglionii limfatici axilari. După cum s-a menționat anterior aceste date ne confirmă că localizarea focarului primar în mediastin, ganglionii limfatici supraclaviculari și axilari prezintă factori de risc de dezvoltare a recidivelor. Alt factor evidențiat a fost că în toate cazurile pacienților cu stadiul I au avut loc dimensiuni mari ale ganglionilor limfatici periferici – mai mult de 5 cm, ceea ce denotă că dimensiunile mari ale formațiunilor tumorale de asemenea prezintă factori de risc de dezvoltare a recidivelor. S-a observat că recidivele la pacienții cu stadiul I au avut loc mai frecvent la bărbați (76,9%) decât la femei (23,1%) (χ^2 : 3,1, gl: 1, p: 0,077).

Aproape jumătate din pacienți - 6 cazuri (18,2%; Î 95% [7,0-35,5]) cu recidive stadiul I au fost cu vârsta de 18 – 30 de ani, după care a urmat vârsta de 41- 50 de ani - 4 bolnavi (44,4%; Î 95% [13,7-78,8]) și 31-40 de ani- 3 cazuri (23,1%; Î 95% [5,0-53,8]) După vârsta de 50 de ani recidive n-au fost înregistrate (Figura 3.29). Astfel, pentru pacienții cu stadiul I frecvența recidivelor a fost mai înaltă la pacienții cu vârsta de 18-30 de ani.

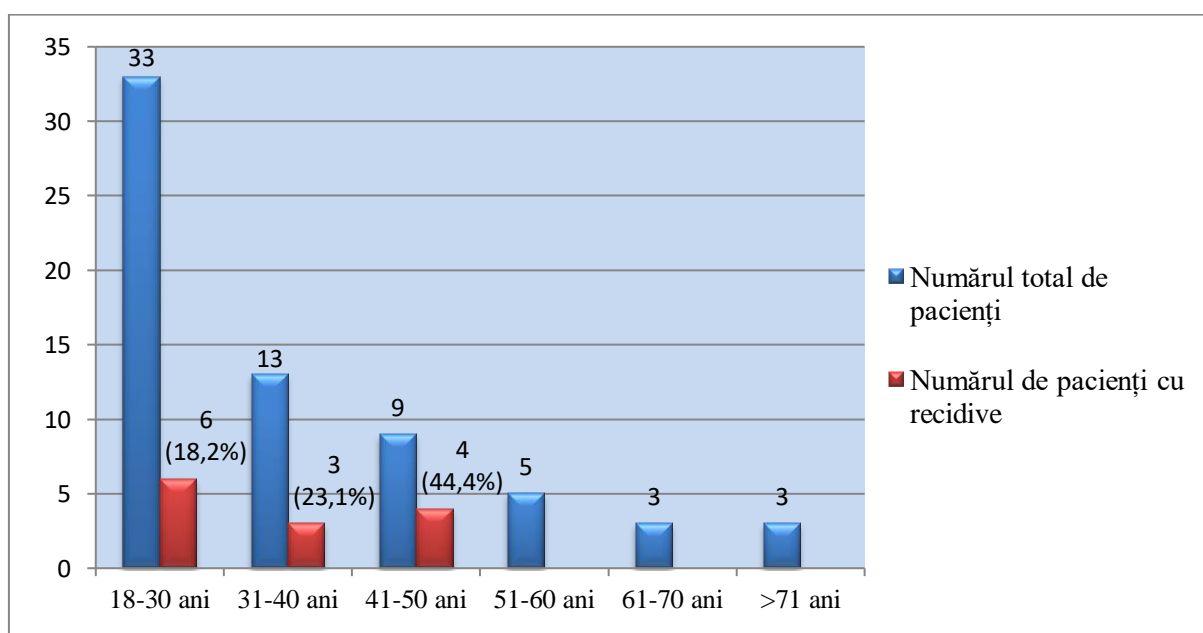


Figura 3.29. Distribuția pacienților cu recidive ale LH, stadiul I în funcție de vârstă

În stadiul II al bolii recidivele au avut loc mai frecvent la persoanele cu vârsta de 31-40 de ani - 20 cazuri (23,8%; Î 95% [15,2-34,4]) după care a urmat vârsta de 41-50 de ani - 14 pacienți (22,2%; Î 95% [12,7-34,5]), 18-30 de ani - 45 cazuri (18,4%; Î 95% [13,7-23,8]) apoi 51-60 de ani 5 (17,2%; Î 95% [5,9-35,8]) și 61-70 de ani - 2 cazuri, (16,6%; Î 95% [2,1-48,4]) (Figura 3.30). Diferențe statistic semnificative nu au fost înregistrate conform stadiului bolii și grupurile de vârstă

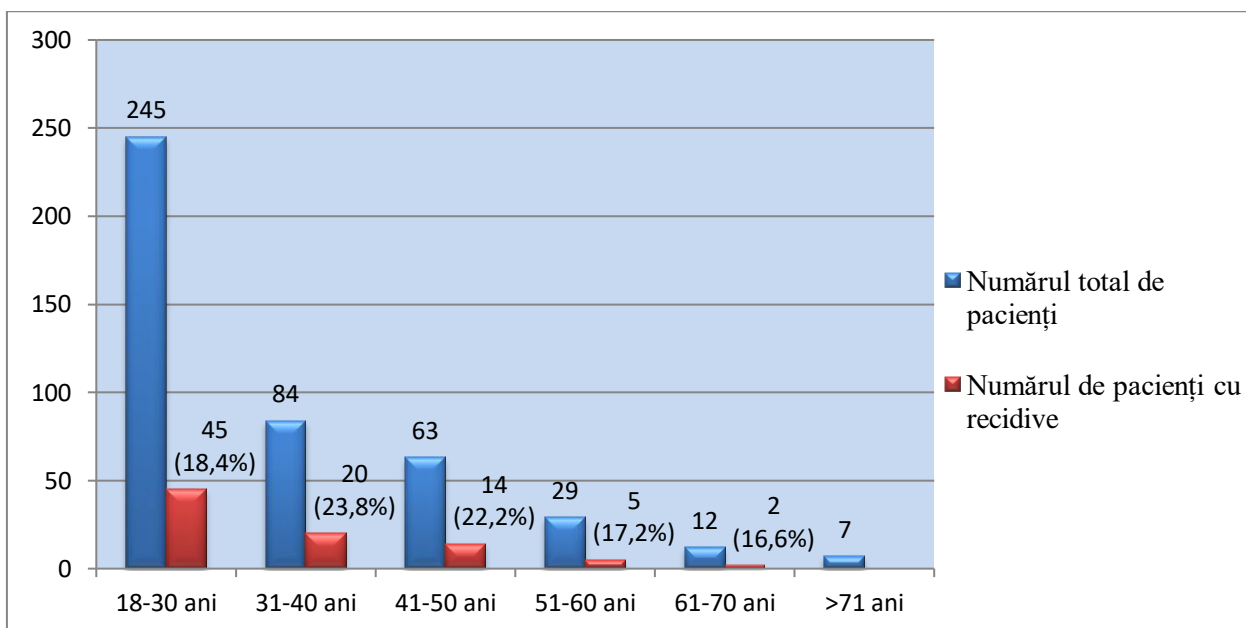


Figura 3.30. Distribuția pacienților cu recidive ale LHc, stadiul II în funcție de vârstă

Recidivele s-au dezvoltat mai frecvent la pacienții la care au fost prezente simptomele de intoxicație generală (37 bolnavi din 150 – 24,7%). Din 356 pacienți fără semne de intoxicație generală recidive au avut loc în 62 de cazuri, ce constituie 17,4%; Î 95% [13,6-21,8]) Aceste date denotă că prezența semnelor de intoxicație generală de asemenea prezintă factori de risc de dezvoltare a recidivelor (χ^2 : 1,8, gl: 1, p: 0,186).

Analiza frecvenței recidivelor în funcție de dimensiunile tumorii în cazurile de debut al LHc în ganglionii limfatici periferici a arătat că cu cât dimensiunile tumorii au fost mai mari cu atât mai mare a fost riscul de dezvoltare a recidivelor. Recidivele au avut loc mai frecvent la pacienții cu dimensiunile mari ale tumorii mai mult de 10 cm (71,4%). La pacienții cu dimensiunile ganglionilor limfatici de la 2 până la 5 cm, 5 – 10 cm recidivele au avut loc în 17,9% și 22,1%, cazuri, respectiv (Tabelul 3.9). Deși nu s-au depistat diferențe statistic semnificative, frecvența recidivelor a fost direct proporțională cu masa tumorală, ce permite de-a face concluzia că cu cât

dimensiunile tumorii sunt mai mari cu atât mai mare este probabilitatea de dezvoltare a recidivelor. Deci, dimensiunile mari ale tumorii prezintă tot un risc de dezvoltare a recidivelor.

Tabelul 3.9. Distribuția pacienților cu recidive a LHc cu afectarea primară a ganglionilor limfatici periferici în funcție de dimensiunile tumorii.

Dimensiunile tumorii, cm	Frecvența %	Numărul de bolnavi cu remisiuni complete	Recidive (abs %)
<2	0,30 [0,0-1,7]	1	-
2 până la 5	73,4[68,2-78,2]	235	42(17,9)
5 până la 10	24,1[19,5-29,1]	77	17(22,1)
>10	2,2[0,9-4,5]	7	5(71,4)
Total	100	320	64(20,0)
			χ^2 : 0,6, gl: 3, p: 0,900

Prezintă interes faptul că în procesul de evaluare a manifestărilor clinice și investigațiilor de laborator a recidivelor s-a observat că la majoritatea (81 din 99 - 81,8%) pacienților cu recidive inițial în analiza generală a sângelui periferic la stabilirea diagnosticului de LHc a fost înregistrată limfopenie, limfocitele la acești bolnavi au constituit de la 5% până la 18%. Atunci s-a pus întrebarea care au fost cifrele limfocitelor în lotul total de pacienți cu remisiuni complete? S-a constatat că diferit grad de limfopenie în analiza generală a sângelui periferic a avut loc la 134 pacienți din 506 ce constituie 26,5%. La ceilalți bolnavi analiza generală a sângelui periferic, inclusiv procentul limfocitelor a fost în limitele normei.

Din 372 pacienți cu numărul de limfocite în normă recidivele au avut loc doar la 12 bolnavi ce constituie 3,2%. (Figura 3.31).

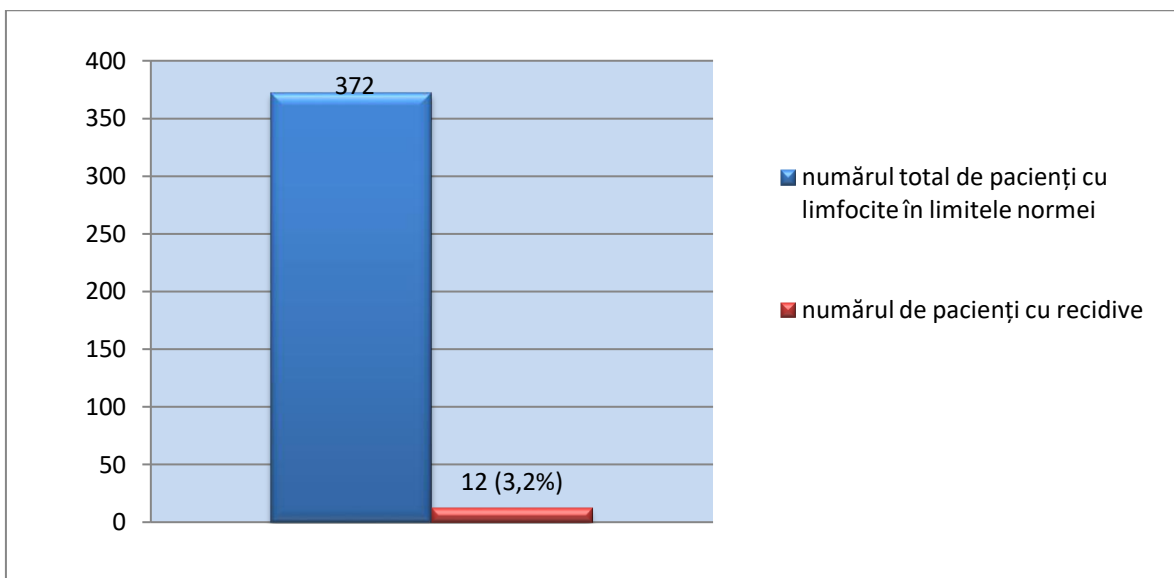


Figura 3.31. Distribuția pacienților cu recidive ale LHC fără limfopenie

Însă din 134 pacienți cu limfopenie recidivele au fost determinate în 81 (66,4%) cazuri ($p < 0,0001$) (Figura 3.32). Aceste date arată o rată destul de înaltă și ne permite de-a face concluzia că prezența limfopeniei la pacienții cu LHC stadiile locale reprezintă un factor evident de risc de dezvoltare a recidivelor. Este cunoscut, că limfopenia prezintă un factor de prognostic nefavorabil la pacienții cu stadii generalizate [201,202]. Însă publicații în care să fie menționată limfopenia ca factor de risc de dezvoltare a recidivelor pentru stadiile I-II ale LHC n-au fost găsite.

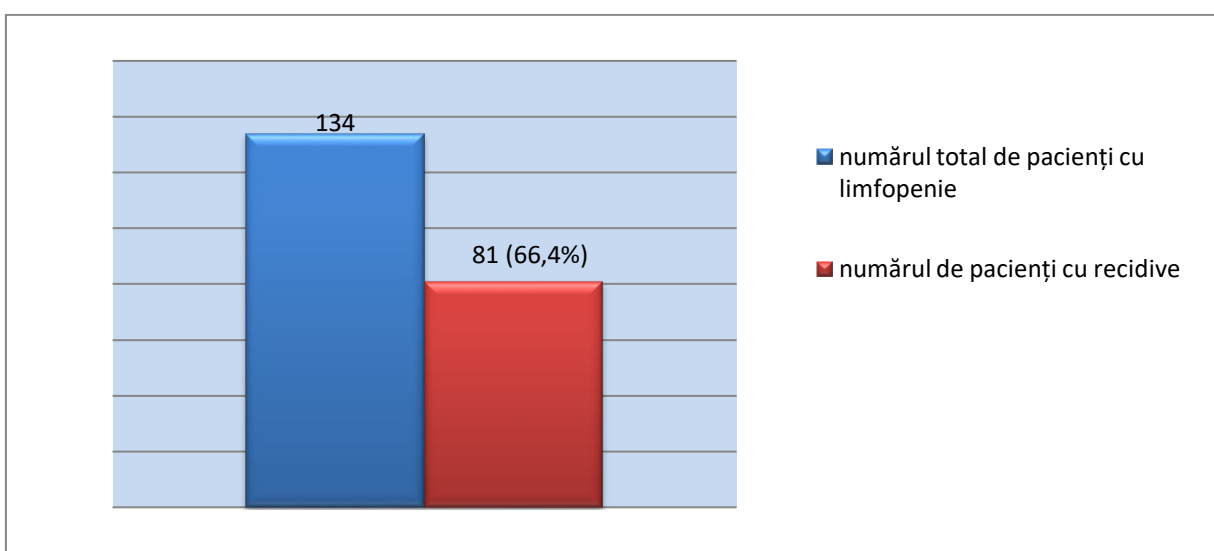


Figura 3.32. Distribuția pacienților cu recidive, ale LHC cu prezența limfopeniei

Este important de menționat și faptul că frecvența recidivelor a fost în funcție de etapa tratamentului după care au fost obținute remisiunile complete, care în literatură deasemenea așa date lipsesc. 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 radioterapie recidivele au avut loc la mai mult de jumătate din pacienți (53,5%) ($P = 0,0001$). Astfel, 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 și invers în cazurile când remisiunea completă a fost obținută după I sau al II ciclu de PChT recidivele au avut loc mai rar (Tabelul 3.10). Etapa tardivă de obținere a remisiunii complete prezintă încă un factor de risc de dezvoltare a recidivelor.

Tabelul 3.10. Distribuirea pacienților cu recidive ale LH 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 %	ÎI 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]

Aceste date indică la necesitatea intensificării tratamentului de primă linie cu utilizarea schemelor de PChT mai intensive ca BEACOPPesc. la bolnavii diagnosticați primar cu LHc, în deosebi la acei cu prezența unor factori de risc de dezvoltare a recidivelor.

Determinarea impactului statistic a 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 3.11).

Tabelul 3.11. 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

3.6. Concluzii la capitolul 3.

1. Limfomul Hodgkin, forma clasică s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârstă cuprinsă între 18-30 de ani (54,9%). Preponderent a fost diagnosticat tipul morfologic scleroză nodulară (81,8%).
2. Debutul LHc a avut loc mai des în ganglionii limfatici periferici (63,2%; ÎI 95% [58,9-67,5]) dintre care a predominat afectarea nodulilor limfatici cervicali și supraclaviculari (25,1% și 29,1%, respectiv). Frecvent a fost afectat primar mediastinul (35,4%).
3. Supraviețuirea fără progresie la 5 și 10 ani a pacienților cu LHc, stadiile locale cu remisii complete, obținute după tratamentul de prima linie a fost egală cu 83,2% și 71,4%, respectiv.
4. Frecvența recidivelor a constituit 19,6% și a fost mai înaltă la pacienții cu vârstă de 41 – 50 de ani (25,0%), în cazurile LHc, tip cu depleție limfocitară (28,6%), prezența semnelor de intoxicare generală (31,8%), afectarea primară a ganglionilor limfatici axilari (35,7%), supraclaviculari (23,1%), mediastinali (18,4%), dimensiunile mari ale tumorii (mai mult de 10 cm - 71,4%), prezența limfopeniei în analiza sângelui periferic (66,4%), la obținerea remisiei complete după etapa de RT (53,5%).
5. Preponderent s-au dezvoltat recidivele tardive (82,2%; ÎI 95% [73,9-89,7]). În majoritatea cazurilor s-au manifestat prin avansarea procesului tumoral atât recidivelor precoce (70,6%; ÎI 95% [44,1-89,7]) cât și cele tardive (62,2%)
6. 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 intoxicare generală, localizarea primară a procesului tumoral în ganglionii limfatici axilari, supraclaviculari, mediastin, dimensiunile mari ale tumorii, prezența limfopeniei, etapa tardivă a tratamentului de obținere a remisiei complete.

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 pacienților cu LHc, stadiile locale cu remisiuni complete obținute după tratamentul de I linie în funcție de programul de terapie aplicat, vârstă și stadiul clinic.

Recidivele au fost constatate la 99 pacienți din 506 bolnavi cu remisiuni complete ale LHc, stadiile I-II obținute după terapia de I linie. Bărbați au fost 46 (46,5%), femei -53 (53,5%). Vârsta pacienților la recidive a fost cuprinsă de la 18 ani până la 70 de ani. Au predominat pacienții cu vârsta de 18-30 de ani - 41 cazuri (41,4%) (Figura 4.1) (χ^2 : 3,9, gl: 4, p: 0,423)

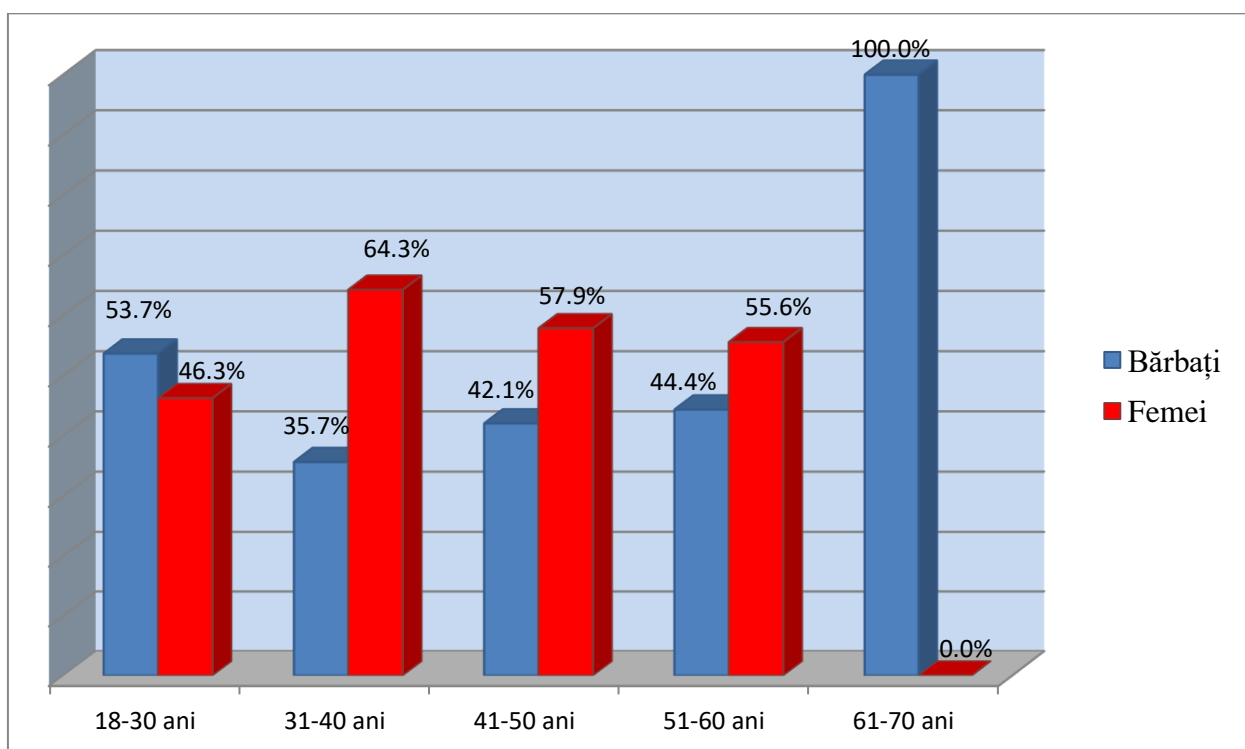


Figura 4.1. Distribuția pacienților cu recidive ale LHc în funcție de vârstă și gen.

Recidivele precoce au fost determinate la 17 pacienți (17,2%; ÎI 95% [10,3-26,1]), tardive - în 82 cazuri (82,8%; ÎI 95% [73,9-89,7]) (Figura 4.2).

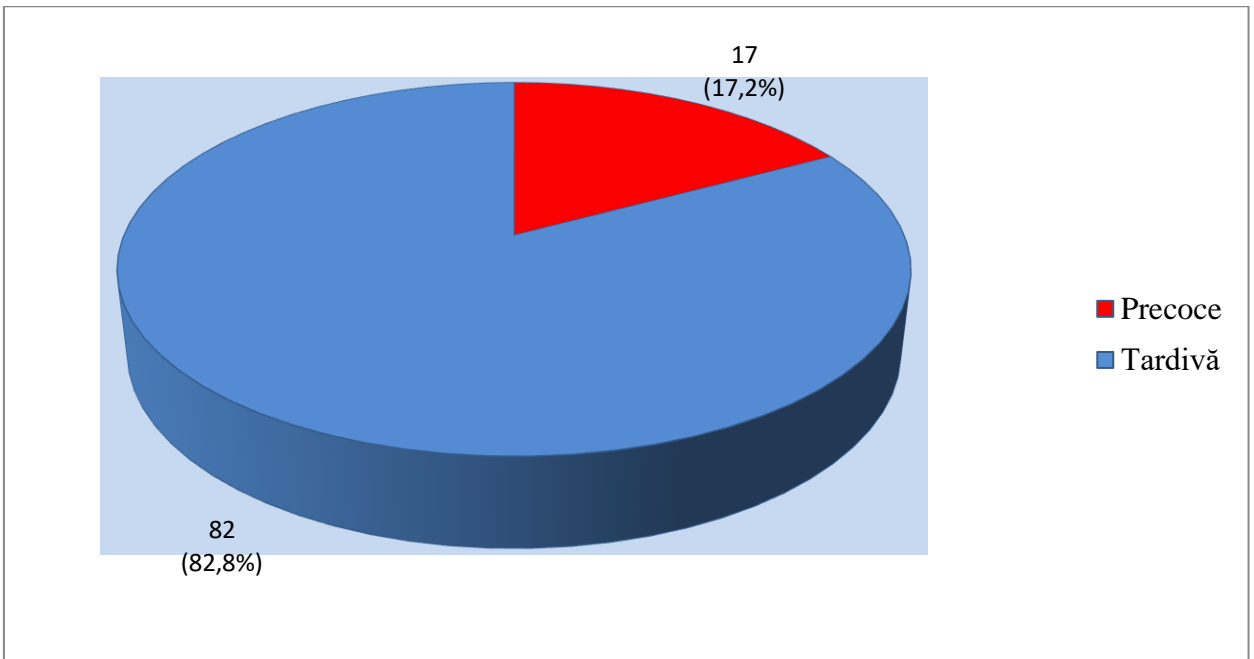


Figura 4.2. Distribuția pacienților cu recidive ale LH în stadiile locale în funcție de perioada dezvoltării.

Caracter local a fost constatat la 23 bolnavi (23,3%; ÎÎ 95% [15,3-32,8]), local + avansare – la 13 pacienți (13,1%; ÎÎ 95% [7,2-21,4]) și în 63 de cazuri (63,6%; ÎÎ 95% [53,4-73,1]). – avansare (Figura 4.3).

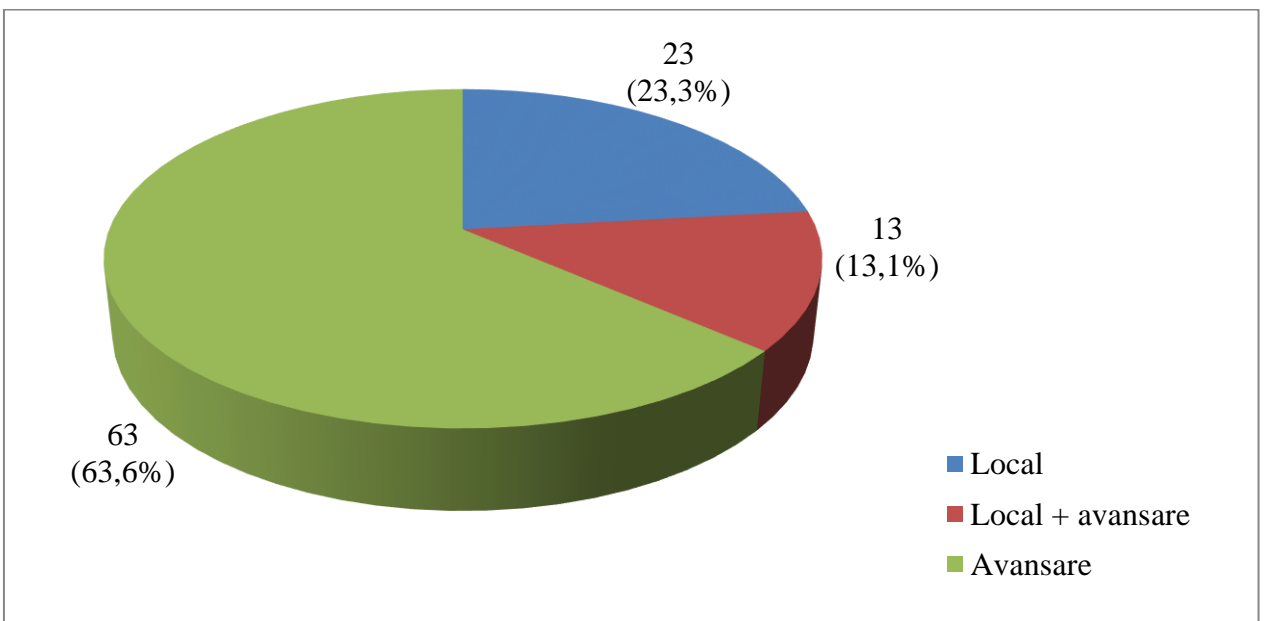


Figura 4.3. Distribuția pacienților cu recidive ale LH în stadiile locale în funcție de caracterul lor de dezvoltare.

Determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral al recidivelor conform Clasificării clinice primite în Ann-Arbor (SUA) a arătat că stadiul I a fost constatat la 23 pacienți (23,2%; ÎI 95% [15,3-32,8]), stadiul II – la 44 (44,4%; ÎI 95% [34,5-54,8]), stadiul III – la 6 (6,1%; ÎI 95% [2,3-12,7]) și stadiul IV în 26 cazuri (26,3%; ÎI 95% [17,9-36,1]) (Figura 4.4).

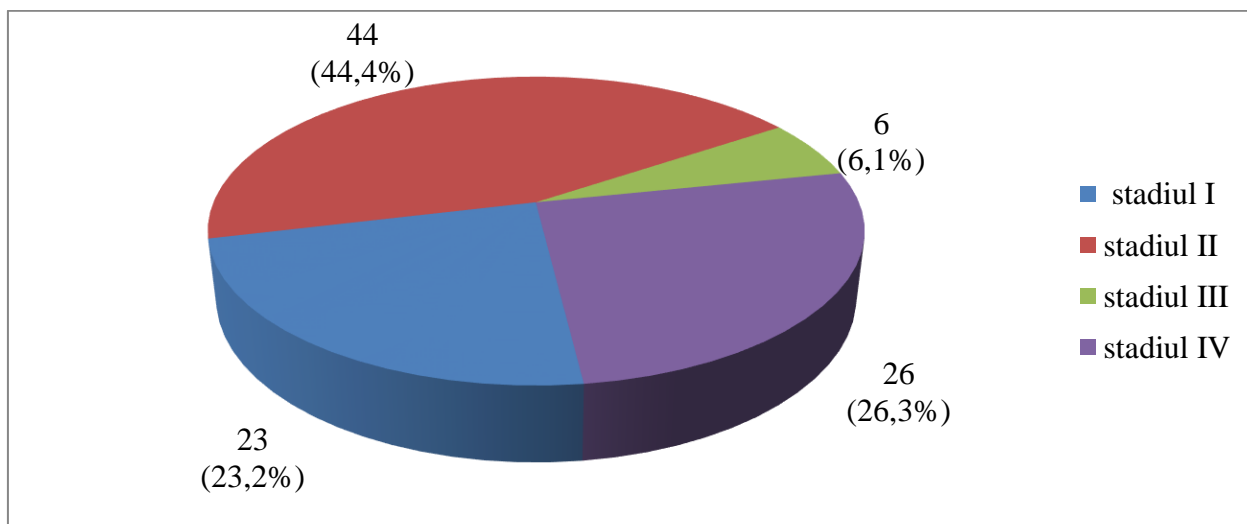


Figura 4.4. Distribuția pacienților cu recidive ale LHC în funcție de stadiul clinic

Tratamentul 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 (Ciclofosamidă, Vinblastină, Procarbazină, Prednison) – la 24, BEACOPP (Bleomicină, Etoposid, Doxorubicină, Ciclofosamidă, Vincristin, Procarbazină, Prednison) în 11 cazuri. PChT + RT la focarele restante a fost utilizată la 29 pacienți. Schemele de PChT în tratamentul combinat au fost ABVD (15 bolnavi) și CVPP (14 cazuri).

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 – (98,0%) fără aceste 2 cazuri, deoarece nu a fost posibil de urmărit în dinamică atât eficacitatea tratamentului cât și evoluția ulterioară a maladiei.

PChT conform schemei ABVD a fost efectuată la 6 pacienți cu stadiul I al recidivelor, la 17 bolnavi – stadiul II, într-un caz – stadiul III și la 9 pacienți – stadiul IV. PChT CVPP a fost administrată la câte 8 pacienți cu stadiul recidivelor I, II, și IV. PChT după schema BEACOPP a fost utilizată la 4 pacienți cu stadiul I, 5 bolnavi cu stadiul II și în 2 cazuri – stadiul IV. RT la focarele restante după PChT a fost aplicată la 3 pacienți cu stadiul I al recidivelor, 14 – cu stadiul II, 5 – stadiul III și în 7 cazuri cu stadiul IV al recidivelor (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Distribuirea pacienților cu recidive ale LHC în funcție de stadiul clinic și metoda de tratament aplicată

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Stadiul clinic			
		Stadiul I abs.(%)	Stadiul II abs.(%)	Stadiul III abs.(%)	Stadiul IV abs.(%)
ABVD	33	6(18,2)	17(51,5)	1(3,0)	9(27,3)
CVPP	24	8(33,3)	8(33,3)	-	8(33,4)
BEACOPP	11	4(36,4)	5(45,5)	-	2(18,1)
PChT+RT	29	3(10,38)	14(48,3)	5(17,2)	7(24,2)
În total	97	21(21,6)	44(45,4)	6(6,2)	26(26,8)
χ^2 : 14,8, gl: 9, p: 0,097					

Analiza rezultatelor tratamentului recidivelor a arătat că eficacitatea generală a fost înaltă și a fost constatată la 77 (79,4%) pacienți dintre care remisiunile complete au fost egale cu 69 (71,1%). Remisiunile parțiale au fost obținute la 8 (8,3%) bolnavi, iar lipsa eficacității a fost înregistrată în 20 (20,6%) cazuri. S-a constatat că procentul remisiunilor complete a fost mai înalt la bolnavii la care s-a utilizat PChT conform schemei BEACOPP - 10 (90,9%) cazuri, după care a urmat PChT după schema ABVD cu obținerea remisiunilor complete la 24 (72,7%) bolnavi. Eficacitatea terapiei a fost mai joasă la pacienții la care s-a aplicat PChT CVPP cu constatarea remisiunilor complete doar în 11 (45,8%) cazuri, statistic semnificativ diferit de ponderea remisiunilor parțiale – 4(16,7%) pacienți și 9(37,5%) fără efect (χ^2 : 16,5, gl: 6, p: 0,011). Este necesar de menționat că la 24 (82,8%) pacienți remisiunea completă a fost posibil de obținut doar după utilizarea RT la focarele restante după PChT (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. **Rezultatele tratamentului pacienților cu recidive ale LHC conform metodei de tratament**

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
ABVD	33	26(78,8)	24(72,7*)	2(6,1)	7(21,2)
CVPP	24	15(62,5)	11(45,8)	4(16,7)	9(37,5)
BEACOPP	11	10(90,9)	10(90,9*)	-	1(9,1)
PChT+RT	29	26(89,7)	24(82,8*)	2(6,9)	3(10,4)
În total	97	77(79,4)	69(71,1)	8(8,3)	20(20,6)
χ^2 : 16,5, gl: 6, p: 0,011					

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

Studierea rezultatelor tratamentului la pacienții cu recidive în funcție de vârstă a arătat că eficacitatea tratamentului nu diferă esențial în diverse grupuri de vârstă. Se poate de menționat că eficacitatea tratamentului a fost puțin mai joasă la pacienții cu vârsta 41-50 de ani la care remisiunile complete au fost constatate la 12(63,2%) bolnavi. S-a observat o eficacitate mai înaltă a tratamentului la categoriile de vârstă 51-60 de ani cu obținerea remisiunilor complete în 8 (88,9%) cazuri și 61-70 de ani – la 2(100%) pacienți (Tabelul 4.3). Însă în aceste două grupuri au fost puțini bolnavi de aceea nu se poate de făcut careva concluzii definitive.

Tabelul 4.3. **Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recidive ale LHc în funcție de vârstă**

Vârsta, Ani	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
18-30	41	33(80,5)	28(68,3)	5(12,2)	8(19,5)
31-40	26	20(76,9)	19(73,1)	1(3,8)	6(23,1)
41-50	19	14(73,7)	12(63,2)	2(10,5)	5(26,3)
51-60	9	8(88,9)	8(88,9)	-	1(11,1)
61-70	2	2(100,0)	2(100,0)	-	-
>71	-	-	-	-	-
În total	97	77(79,4)	69(71,1)	8(8,3)	20(20,6)
χ^2 : 3,2, gl: 8, p: 0,923.					

Studiul rezultatelor tratamentului în funcție de stadiul clinic al recidivelor a arătat că eficacitatea a fost în corelare cu gradul de răspândire a procesului tumoral: cu cât masa tumorală a fost mai mică cu atât eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă. Astfel, eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în stadiul I al recidivelor, remisiunile complete au fost obținute în 17(80,9%) cazuri în comparație cu pacienții cu stadiul II și stadiul IV al recidivelor la care remisiunile complete au fost constatate la 31(70,5%) și 16 (61,5%) pacienți, corespunzător, fără diferență statistic semnificativă (Tabelul 4.3). Este necesar de menționat că a fost o necorelare a eficacității în cazul pacienților cu stadiul III al recidivelor la care procentul remisiunilor complete a fost mai înalt (83,3%) cazuri, dar cu acest stadiu au fost doar 6 bolnavi ceea ce este insuficient pentru careva concluzii.

Tabelul 4.4. **Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recidive ale LHC în funcție de stadiul recidivei**

Stadiul Clinic	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
I	21	18(85,7)	17(80,9)	1(4,8)	3(14,3)
II	44	35(79,5)	31(70,5)	4(9,0)	9(20,5)
III	6	5(83,3)	5(83,3)	-	1(16,7)
IV	26	19(73,1)	16(61,5)	3(11,6)	7(26,9)
În total	97	77(79,4)	69(71,1)	8(8,2)	20(20,6)
χ^2 : 2,5, gl: 6, p: 0,869.					

A fost studiată eficacitatea tratamentului în funcție de stadiul clinic și programul de tratament utilizat. S-a observat că la pacienții cu stadiul I al recidivelor eficacitatea a fost mai înaltă în cazurile de efectuare a PChT conform schemei ABVD cu obținerea remisiunilor complete la toți 6 (100%) pacienți. În cazurile de utilizare a PChT CVPP remisiunile complete au fost constatate la 7 (87,5%) bolnavi și la administrarea PChT după schema BEACOPP remisiunile complete au fost obținute în 3 (75,0%) cazuri, însă au fost doar 4 bolnavi. Aplicarea RT la focarele reziduale după PChT a contribuit la obținerea remisiunii complete doar în 1 (33,3%) cazuri, dar la fel au fost puțini bolnavi (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu stadiul I al recidivelor LHc

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
ABVD	6	6(100,0)	6(100,0)	-	-
CVPP	8	7(87,5)	7(87,5)	-	1(12,5)
BEACOPP	4	3(75,0)	3(75,0)	-	1(25,0)
PChT+RT	3	2(66,6)	1(33,3)	1(33,3)	1(33,4)
În total	21	18(85,7)	17(80,9)	1(4,8)	3(14,3)
χ^2 : 5,9, gl: 6, p: 0,430					

La pacienții cu stadiul II al recidivelor LHc eficacitatea a fost mai înaltă în cazurile de utilizare a PChT după schema BEACOPP cu obținerea remisiunilor complete în 5 (100%) cazuri, după care a urmat tratamentul combinat (PChT + RT) – 13(92,9%) bolnavi. Procentul remisiunilor complete a fost mai mic în cazurile de aplicare a PChT conform schemelor ABVD și CVPP (11(64,7%) și 2(25,0%) cazuri, corespunzator) (χ^2 : 12,0, gl: 6, p: 0,061) (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu stadiul II al recidivelor LHc

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
ABVD	17	12(70,6)	11(64,7)	1(5,9)	5(29,4)
CVPP	8	5(62,5)	2(25,0*)	3(37,5)	3(37,5)
BEACOPP	5	5(100)	5(100)	-	-
PChT+RT	14	13(92,9)	13(92,9*)	-	1(7,1)
În total	44	35(79,5)	31(70,5)	4(9,0)	9(20,5)
χ^2 : 12,0, gl: 6, p: 0,061.					

În stadiul III al recidivelor au fost doar 6 pacienți: la un bolnav s-a efectuat PChT ABVD cu obținerea remisiunii complete (100%), iar în 5 cazuri PChT în combinație cu RT la focarele restante la care procentul remisiunilor complete a constituit 75,0%. Diferențe statistice semnificative nu s-au determinat (Tabelul 4.7)

Tabelul 4.7. **Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu stadiul III al recidivelor LHC**

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
ABVD	1	1(100,0)	1(100,0)	--	
CVPP	-	-	-	-	
BEACOPP	-	-	-	-	-
PChT+RT	5	4(75,0)	4(75,0)		1(25,0)
În total	6	5(83,3)	5(83,3)		1(16,7)
χ^2 : 0,2, gl: 6, p: 0,624.					

La pacienții cu stadiul IV al recidivelor eficacitatea tratamentului a fost mai joasă, remisiunile complete au fost constatate doar la 16 (61,5%) pacienți. Se poate de menționat că remisiunile complete au fost obținute mai frecvent în cazurile de utilizare a PChT BEACOPP (100%) și PChT + RT (85,7%), spre deosebire de PChT ABVD și CVPP la care remisiunile complete au fost obținute la 6 (66,7%) și 2 (25,0%) bolnavi, respectiv (Tabelul 4.8) (χ^2 : 13,8, gl: 6, p: 0,031)

Tabelul 4.8. **Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu stadiul IV al recidivelor**

LHc

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
ABVD	9	7(77,8)	6(66,7*)	1(11,1)	2(22,2)
CVPP	8	3(37,5)	2(25,0*)	1(12,5)	5(62,5)
BEACOPP	2	2(100,0)	2(100)	-	-
PChT+RT	7	7(100,0)	6(85,7)	1 (14,3)	-
În total	26	19(73,1)	16(61,5)	3(11,6)	7(26,9)
χ^2 : 13,8, gl: 6, p: 0,031.					

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

Astfel, analizând rezultatele tratamentului de linia II în funcție de stadiul recidivelor și metoda de tratament s-a observat că eficacitatea tratamentului a fost în funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral, iar metoda optimă de tratament a fost PChT conform schemei BEACOPP urmată de tratamentul combinat (PChT + RT la focarele restante). Cea mai joasă eficacitate a avut loc la utilizarea PChT CVPP.

4.2. Rezultatele imediate ale tratamentului în funcție de perioada apariției recidivelor și caracterul lor.

Studierea rezultatelor tratamentului în funcție de perioada apariției recidivelor a arătat că la pacienții cu recidive precoce eficacitatea terapei a fost mai înaltă în cazurile de aplicare a PChT în combinație cu RT la focarele restante, cu obținerea remisiunilor complete la 4 (80,0%) bolnavi, urmată de PChT după schema ABVD la care remisiunile complete au constituit 6 (75,0%). PChT BEACOPP a fost efectuată doar într-un singur caz cu constatarea remisiunii complete. La administrarea PChT conform schemei CVPP, remisiunile complete au fost înregistrate doar într-un 1 caz - (33,3%) (Tabelul 4.9). Diferențe statistic semnificative nu s-au determinat.

Tabelul 4.9. **Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recidive precoce ale LHC și metoda de tratament**

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
ABVD	8	8(100,0)	6(75,0)	2(25,0)	-
CVPP	3	2(66,6)	1(33,3)	1(33,3)	1(33,4)
BEACOPP	1	1(100,0)	1(100,0)	-	-
PChT+RT	5	5(100,0)	4(80,0)	1(20,0)	-
În total	17	16(94,1)	12(70,6)	4(23,5)	1(5,9)
χ^2 : 5,9, gl: 6, p: 0,440.					

La pacienții cu recidive tardive deasemenea eficacitatea a fost mai înaltă în cazurile de utilizare a PChT conform schemei BEACOPP – 9(90,0%) cazuri și a tratamentului combinat (PChT + RT la focarele restante) după care remisunile complete au fost constatate la 20 (83,3%) bolnavi. La aplicarea PChT ABVD remisunile complete au fost obținute în 18 (72,0%) cazuri, iar la administrarea PChT CVPP doar la 10 (47,7%) bolnavi (χ^2 : 19,1, gl: 6, p: 0,004) (Tabelul 4.10).

Este necesar de menționat, că procentul remisunilor complete obținute la pacienții cu recidive precoce nu diferă esențial de acel obținut la bolnavii cu recidive tardive, a fost aproximativ același (70,6% și 71,3%, respectiv). De asemenea n-a avut loc o diferență vădită în rata remisunilor complete în recidivele precoce sau tardive în funcție de programul de tratament efectuat. S-a observat doar o eficacitate mai mare, însă ea nu este, înaltă la pacienții cu recidive tardive spre deosebire de cele precoce în cazurile de aplicare a PChT conform schemei CVPP la care remisunile complete au fost egale cu 47,7% și 33,3%, corespunzător. La utilizarea PChT BEACOPP, ABVD și PChT + RT frecvența remisunilor complete a fost aproximativ aceeași (Tabelul 4.9 și Tabelul 4.10). Însă procentul pacienților la care s-a înregistrat lipsa eficacității a fost mai mare în cazurile recidivelor tardive spre deosebire de cele precoce (23,7% și 5,9%, respectiv).

Tabelul 4.10. **Rezultatele tratamentului pacienților cu recidive tardive ale LHc și metoda de tratament**

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
ABVD	25	18(72,0)	18(72,0)	-	7(28,0)
CVPP	21	13(62,0)	10(47,7*)	3(14,3)	8(38,1)
BEACOPP	10	9(90,0)	9(90,0)	-	1(10,0)
PChT+RT	24	21(87,5)	20(83,3*)	1(4,2)	3(12,5)
În total	80	61(76,3)	57(71,3)	4(5,0)	19(23,7)
χ^2 : 19,1, gl: 6, p: 0,004.					

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

Analiza rezultatelor tratamentului în funcție de caracterul recidivelor (local, local + avansare și doar avansare) a arătat că în cazurile de recidive locale remisiunile complete au fost obținute doar în 14 (60,9%) cazuri și procentul lor a fost mai înalt la pacienții la care s-a utilizat PChT conform schemei BEACOPP – 4 (80,0%) bolnavi, după care a urmat PChT ABVD – 5 (71,4%) cazuri. La aplicarea RT la focarele reziduale după PChT remisiunile complete au fost constatate la 2 (50,0%) pacienți. Eficacitatea a fost mai joasă la efectuarea PChT CVPP cu obținerea remisiunilor complete doar în 3 (42,9%) cazuri. Diferențe statistic semnificative nu s-au determinat (Tabelul 4.11.).

Tabelul 4.11. Rezultatele tratamentului pacienților cu recidive locale ale LHc și metoda de tratament

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
ABVD	7	5(71,4)	5 (71,4)	-	2(28,6)
CVPP	7	6(85,7)	3 (42,9)	3 (42,8)	1(14,3)
BEACOPP	5	4 (80,0)	4(80,0)	-	1(20,0)
PChT+RT	4	3 (75,0)	2 (50,0)	1(25,0)	1 (25,0)
În total	23	18 (78,3)	14 (60,9)	4 (17,4)	5 (21,7)
χ^2 : 3,5, gl: 6, p: 0,747.					

Spre deosebire de recidivele locale în cazurile de tratament al recidivelor locale + avansare procentul remisiunilor complete a fost puțin mai înalt și a constituit 9 (69,3%) cazuri. La aplicarea PChT conform schemei ABVD eficacitatea a fost identică cu obținerea remisiunilor complete în ambele cazuri a câte 71,4%. Însă la efectuarea RT la focarele reziduale după PChT la pacienții cu recidive locale + avansare remisiunile complete au fost egale cu 80,0%, față de bolnavii cu recidive locale la care remisiunile complete au constituit 50,0%. Diferențe statistice semnificative nu s-au determinat. (Tabelul 4.12).

Tabelul 4.12 Rezultatele tratamentului pacienților cu recidive locale + avansare ale LHC și metoda de tratament

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
ABVD	7	6(85,7)	5 (71,4)	1 (14,3)	1(14,3)
CVPP	1	1(100,0)		1(100,0)	-
BEACOPP	-	-	-	-	-
PChT+RT	5	4 (80,0)	4 (80,0)	-	1(20,0)
În total	13	11 (84,6)	9 (69,3)	2(15,3)	2 (15,4)
χ^2 : 1,2, gl: 6, p: 0,880.					

În cazurile recidivelor care s-au manifestat doar prin avansare remisiunile complete au fost obținute la 46 (73,0%) bolnavi și au fost mai înalte în cazurile de aplicare a PChT conform schemei BEACOPP (100%), după care a urmat tratamentul combinat (PChT + RT la focarele restante) (90,0%). La utilizarea PChT ABVD remisiunile complete au fost constatate în 14 (73,7%) cazuri, iar la pacienții la care a fost administrată PChT CVPP remisiunile complete au fost egale doar cu 44,4% (χ^2 : 18,4, gl: 6, p: 0,005) (Tabelul 4.13).

Tabelul 4.13. **Rezultatele tratamentului pacienților cu recidive-avansare ale LHc și metoda de tratament**

Metoda de tratament	Numarul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs.(%)
		În total abs.(%)	Complete abs.(%)	Parțiale abs.(%)	
ABVD	19	15 (78,9)	14 (73,7*)	1 (5,3)	4 (21,1)
CVPP	18	10 (55,6)	8 (44,4*)	2 (11,1)	8 (44,4*)
BEACOPP	6	6 (100,0)	6 (100,0)		
PChT+RT	20	19 (95,0)	18 (90,0*)	1 (5,0)	1 (5,0*)
În total	63	50 (79,4)	46 (73,0)	4 (6,3)	13 (20,6)
χ^2 : 18,4, gl: 6, p: 0,005.					

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

Astfel, eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă la pacienții cu avansarea procesului tumoral față de recidivele locale și locale + avansare. Din schemele de PChT utilizate procentul remisiunilor complete a fost mai mare în cazurile de utilizare a PChT conform schemei BEACOPP. Aplicarea RT la focarele reziduale a contribuit la majorarea ratei remisiunilor complete.

4. 3. Rezultatele la distanță ale tratamentului pacienților cu recidive ale LHc

A fost efectuată analiza supraviețuirii fără progresie la pacienții cu recidive în funcție de programul de tratament după care a fost obținută remisiunea completă și s-a constatat că la bolnavii la care remisiunea completă a fost obținută după aplicarea PChT conform schemei BEACOPP supraviețuirea fără progresie la 5 ani a fost egală cu 90,0%, diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$), după PChT ABVD - 52,6%, CVPP - 43,8%, și tratamentul combinat (PChT + RT la focarele reziduale) - 58,4% (Figura 4.5).

Deci, s-a constatat că durata supraviețuirii fără progresare a fost mai înaltă în cazurile de administrare a PChT conform schemei BEACOPP.

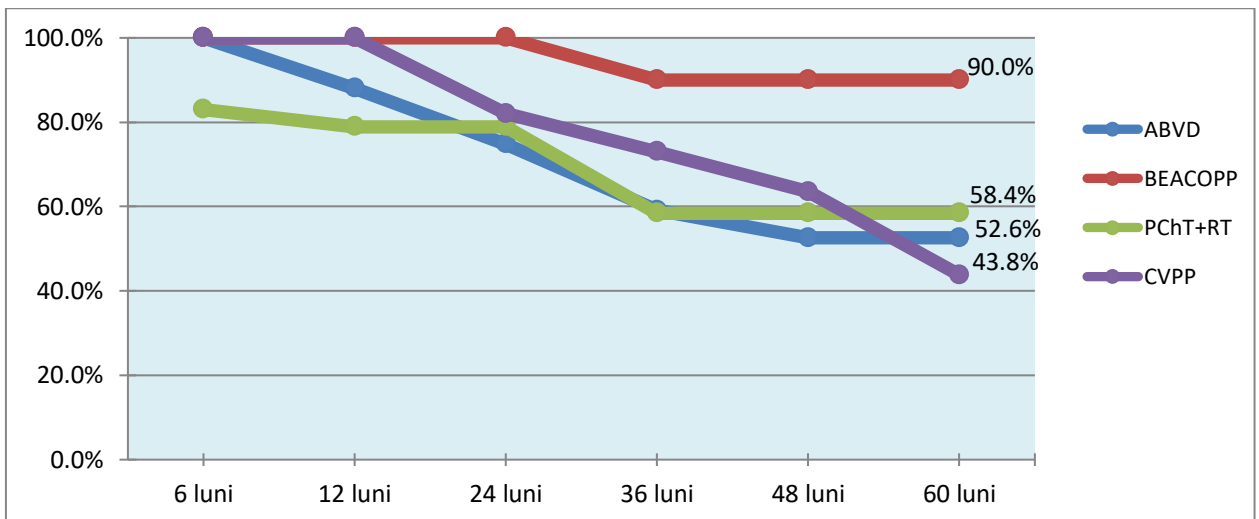


Figura 4.5. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu recidive cu remisiuni complete, obținute după a II linie de tratament în funcție de metoda de terapie

Studierea supraviețuirii fără progresare la 5 ani a pacienților cu remisiuni complete obținute după tratamentul recidivelor în aspect de vârstă a arătat că durata remisiunii a fost mai înaltă la persoanele cu vârsta de 18 – 30 de ani și 31 – 40 de ani (61,1% și 68,1%, respectiv) spre deosebire de categoriile de vârstă 41 – 50 și de peste 50 de ani (37,7% și 45,8%, corespunzator) Diferență statistic semnificative între categoriile de vârstă 31-40 și 41-50 de ani ($p < 0,01$) (Figura 4.6).

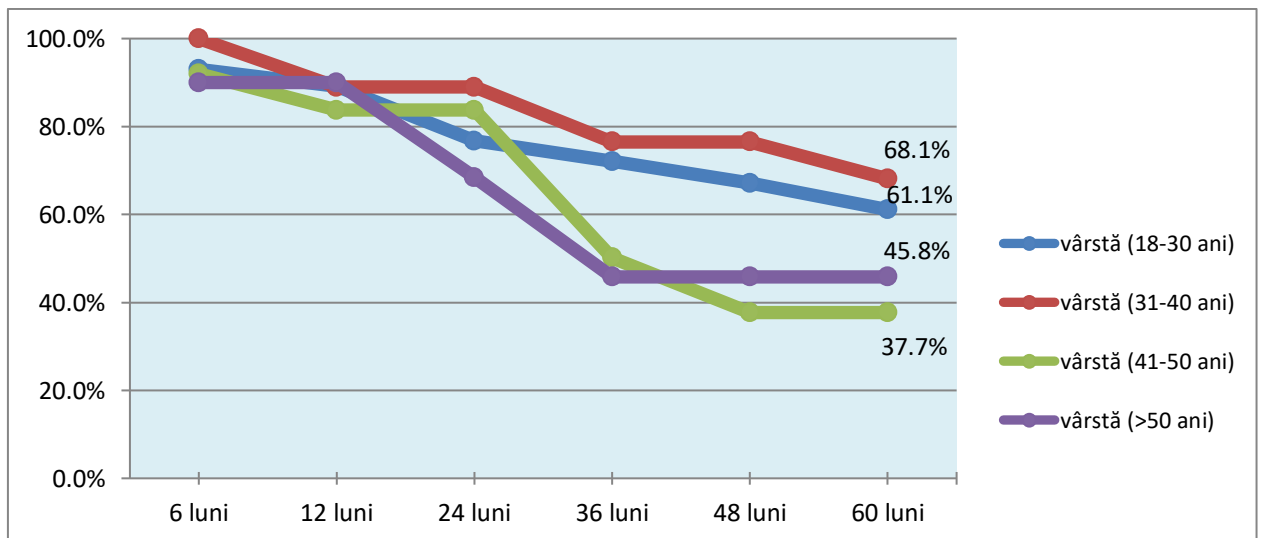


Figura 4.6. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu recidive cu remisiuni complete, obținute după a II linie de tratament în funcție de vârstă

Supraviețuirea fără progresare la 5 ani la pacienții cu stadiile locale (I-II) ale recidivelor a fost mai înaltă (61,6%) față de stadiile generalizate (III- IV) (55,8%) ($p < 0,05$) (Figura 4.7).

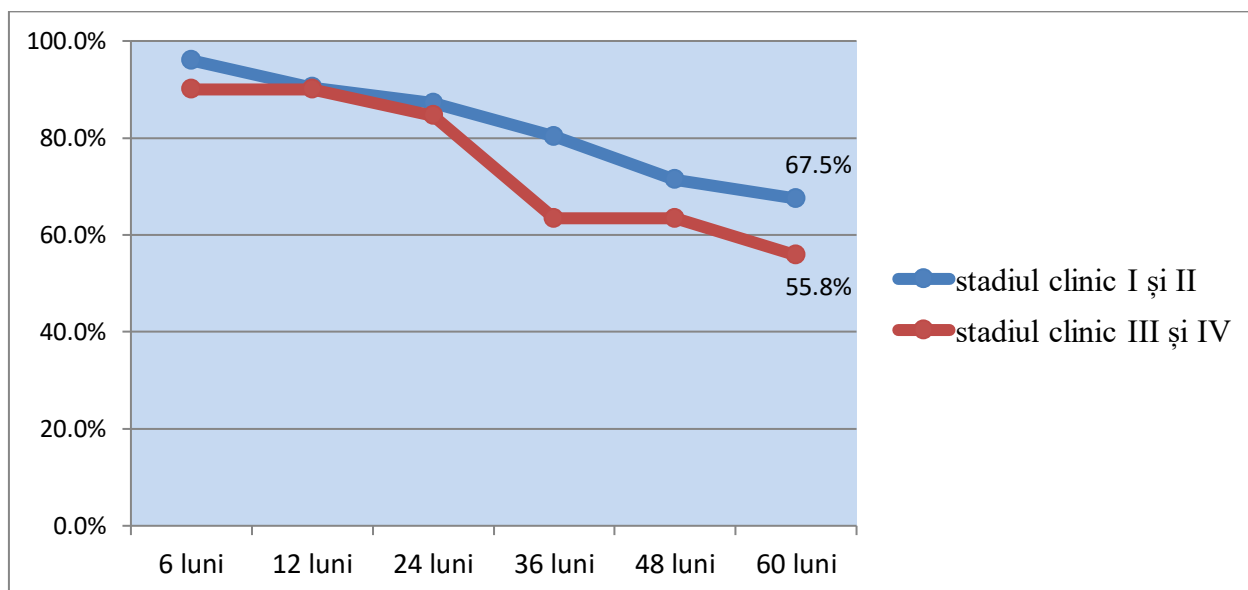


Figura 4.7. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu recidive cu remisii complete, obținute după a II linie de tratament în funcție de stadiul clinic.

Este necesar de menționat că deși rata remisiiunilor complete în recidivele precoce și tardive a fost aproximativ identică supraviețuirea fără progresie la 5 ani a fost mai mare la bolnavii cu recidive tardive (56,4%), spre deosebire de recidive precoce (38,3%) ($p < 0,05$) (Figura 4.8). Este necesar de menționat, că rata remisiiunilor complete la pacienții cu recidive precoce și tardive a fost aproximativ identică, însă supraviețuirea la 5 ani a fost mai înaltă în cazurile recidivelor tardive. Aceste date ne indică la un prognostic mai puțin favorabil în cazurile recidivelor precoce.

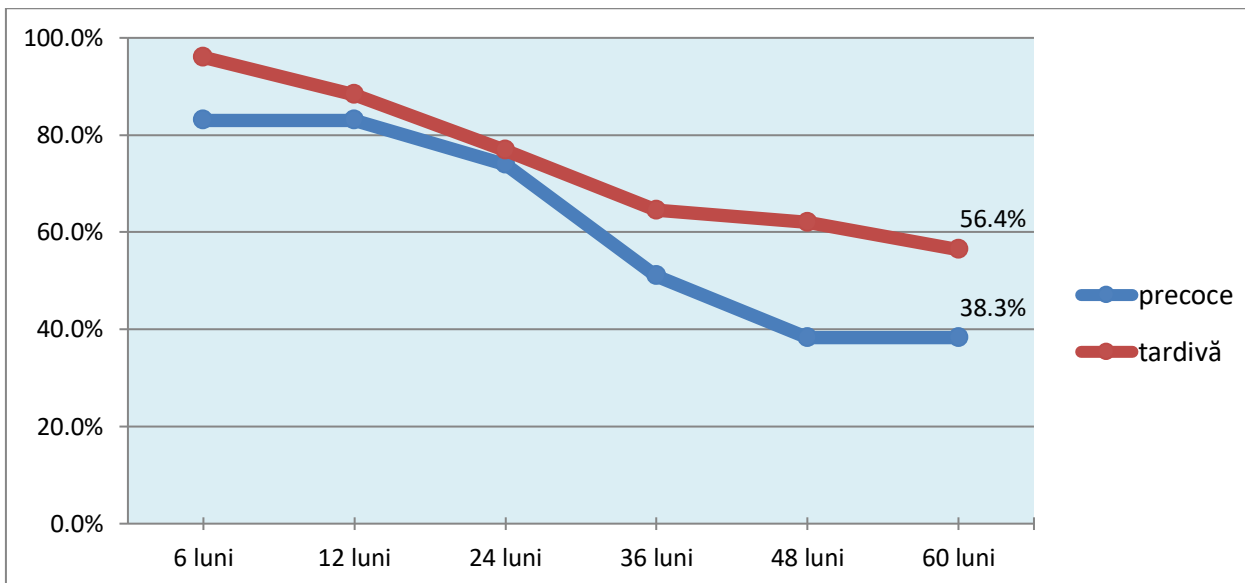


Figura 4.8. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu recidive cu remisiuni complete, obținute după a II linie de tratament în funcție de perioada de dezvoltare a recidivelor

Determinarea supraviețuirii fără progresare la 5 ani a pacienților cu remisiuni complete după tratamentul de a II linie în funcție de caracterul recidivelor a atestat că nu a avut loc a diferență esențială: în cazurile recidivelor locale supraviețuirea în acești termeni a constituit 57,8%, locale + avansare – 52,3% și doar avansare – 59,9%. Însă s-a observat că la perioada de 6 luni în cazurile de recidive local + avansare supraviețuirea a fost cu mult mai mica față de caracterul local sau avansare ($p < 0,05$) (Figura 4.9).

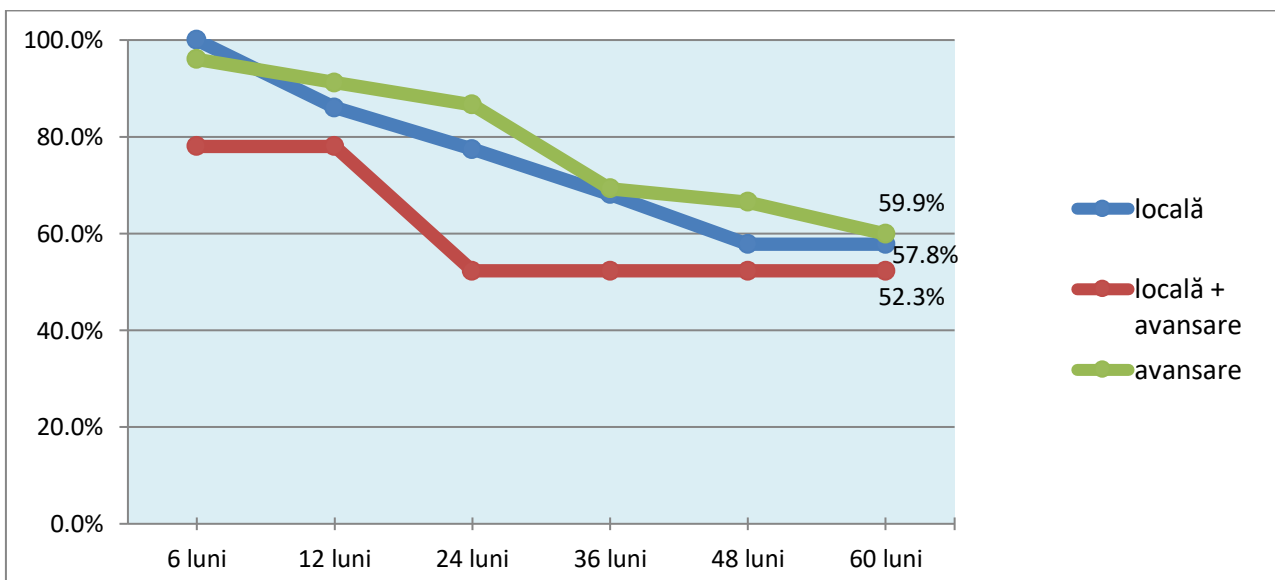


Figura. 4.9. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu recidive cu remisiuni complete, obținute după a II linie de tratament în funcție caracterul lor

Astfel, se poate de constatat că supraviețuirea fără progresare la 5 ani a pacienților cu recidive și remisiuni complete obținute după tratamentul de a II linie a fost mai înaltă în cazurile de utilizare a PChT conform schemei BEACOPP. De asemenea supraviețuirea fără progresare în aceeași termeni a fost mai înaltă la bolnavii cu stadiile locale (I și II) față de stadiile generalizate (III-IV) și cu recidive tardive spre deosebire de cele precoce. Durata remisiunilor complete nu s-a deosebit esențial în funcție de vârsta pacienților și de caracterul lor (local, local + avansare și numai avansare).

Rezultatele imediate (procentul remisiunilor complete) cât și la distanță (supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu recidive și remisiuni complete obținute după tratamentul de a II linie) ale tratamentului indică că schema prioritară a terapiei recidivelor a fost PChT BEACOPP. Rata remisiunilor complete a fost înaltă și în cazurile de aplicare a tratamentului combinat (82,8%), însă supraviețuirea fără progresie la 5 ani a constituit doar 58,4%.

Supraviețuirea fără progresie la 5 ani a întregului grup de pacienți cu remisiuni complete ale recidivelor după tratamentul de a II linie a constituit 66,3% (Figura 4.10).

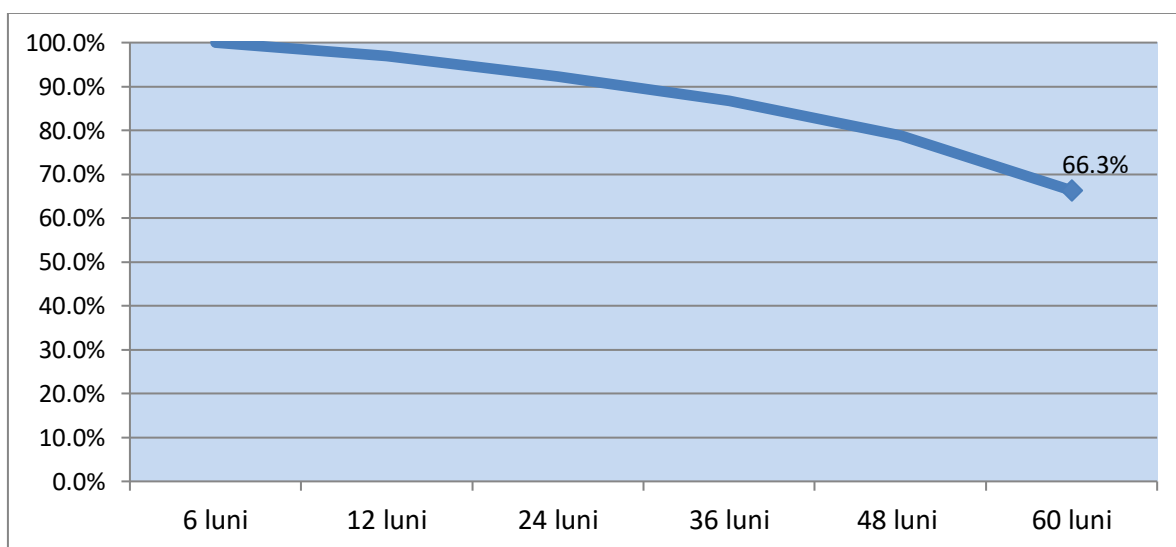


Figura 4.10. Supraviețuirea fără progresie a pacienților cu remisiuni complete ale recidivelor după tratamentul de a II linie

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 4.11).

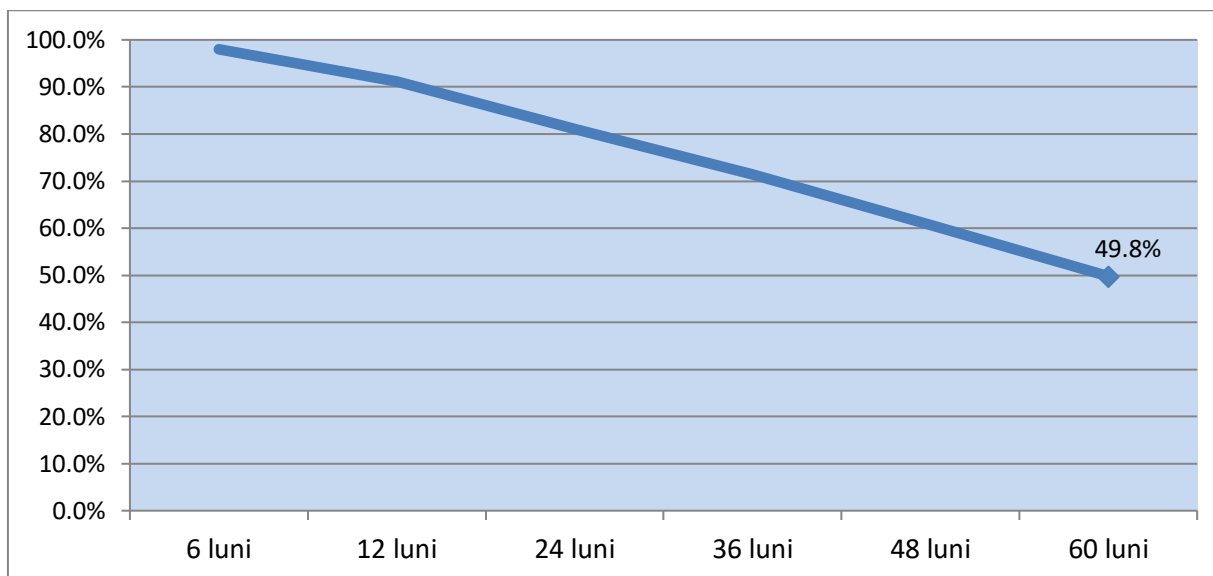


Figura 4.11. **Supraviețuirea globală a pacienților cu recidive după tratamentul de a II linie**

Aceste date denota faptul că remisiunile complete obținute chiar și în cazurile de recidive pot fi de lungă durată cu prelungirea esențială a vieții pacienților cu LHc. Deci, scopul tratamentului atât la pacienții primari cât și cu recidive este de a identifica programe de terapie mai efective individualizate pentru a obține o remisiune completă deplină. Astfel, a fost elaborat algoritmul de tratament al pacienților cu recidive ale LHc care constă în inițierea terapiei cu PChT conform schemei BEACOPP la persoanele cu vârsta până la 60 de ani. După 2 cure de PChT de efectuat evaluarea cu CT (recomandabil este PET/CT dar în Republica Moldova până în prezent posibilitățile de efectuare sunt limitate) și astfel, în cazurile de obținere a remisiunilor complete de consolidat cu 2 cure de PChT BEACOPP. Iar la pacienții cu eficacitate pozitivă, însă la care n-a fost obținută remisiunea completă de continuat încă 4 cicluri de PChT după aceeași schemă. La pacienții la care nu s-a obținut remisiune completă nici după aceste cicluri de PChT – la posibilitate de efectuat radioterapie la focarele restante. Deoarece, PChT conform schemei BEACOPP posedă o toxicitate mai înaltă, la bolnavii cu vârsta de peste 60 de ani și la cei cu stadiul I al recidivelor (la pacienții cu stadiul I al recidivelor la aplicarea PChT ABVD remisiunile complete au fost egale cu 100%) tratamentul de inițiat cu PChT ABVD

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Studierea rezultatelor imediate și la distanță a diverselor programe de tratament ale recidivelor LHc, stadiile locale (I-II), efectuate în condițiile Republicii Moldova a arătat că din schemele de PChT utilizate eficacitatea a fost mai înaltă în cazurile de aplicare a PChT conform schemei BEACOPP.

2. După efectuarea PChT BEACOPP s-a înregistrat nu numai o rată mai mare a remisiunilor complete dar și o supraviețuire fără progresie la 5 ani mai înaltă spre deosebire de schemele de PChT ABVD și CVPP.
3. Aplicarea RT la zonele restante a majorat procentul remisiunilor complete dar nu a mărit supraviețuirea fără progresie la 5 ani.
4. Obținerea remisiunilor complete a contribuit la majorarea duratei vieții pacienților cu recidive ale LHc, de aceea în cazul recidivelor este necesar de intensificat tratamentul de a II linie.
5. 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 este rațional inițierea tratamentului cu PChT BEACOPP escaladat (în cazurile când doza sumară de doxorubicină nu este depășită) și dacă rămân careva zone restante la posibilitate de aplicat RT.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Limfomul Hodgkin (LH) prezintă o tumoare malignă care se dezvoltă din țesutul limfatic. Frecvența LH este mai înaltă la persoanele cu vârsta de 18-35 de ani, preponderent 25-35 de ani [8-11; 37-40]. Dezvoltarea frecventă a LH la o vârstă tânără constituie o importantă problemă social economică [25].

LH este una dintre primele maladii oncologice cu un înalt potențial de vindecare. La etapa contemporană 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 [98-101]. În stadiile locale supraviețuirea la 5 și 10 ani depășește 90% [16,17,18, 102]. Eficacitatea tratamentului de primă linie este înaltă, în stadiile locale (I-II) remisiunile complete constituie 90-95% [19-22; 102,104]. Însă mai devreme sau mai târziu la 10-15% din pacienți cu remisiuni complete se pot dezvolta recidive [25,128,199]. Recidivele influențează negativ asupra evoluției bolii, calității și duratei vieții acestor bolnavi. De aceea, scopul acestei lucrări a fost evaluarea caracteristicii clinice și a rezultatelor tratamentului recidivelor la pacienții cu stadiile locale (I-II) ale limfomului Hodgkin forma clasică cu remisiuni complete după tratamentul de primă linie pentru determinarea frecvenței recidivelor și a factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor.

Pentru aceasta au fost studiate aspectele clinico - morfologice și frecvența recidivelor la 506 pacienți cu Limfom Hodgkin forma clasică (LHc), diagnosticați cu stadiile locale (I-II) cu remisiuni complete obținute după tratamentul de primă linie care a inclus 3 cicluri de PChT + RT + 3 cure de PChT care au fost la tratament și evidența în Departamentul Hematologie al IMSP Institutului Oncologic în perioada anilor 1990 – 2018 cu vârsta cuprinsă între 18-84 ani, (bărbați-197, femei-309). Aspectele clinice, caracterul recidivelor și rezultatele tratamentului au fost studiate la 99 pacienți cu recidive ale LHc (care s-au dezvoltat din 506 bolnavi cu LHc, stadiile locale cu remisiuni complete obținute după I linie de tratament) cu determinarea frecvenței și a factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor, și cu elaborarea conduitei de tratament a pacienților cu recidive.

S-a constatat că la mai mult de jumătate din pacienți LHc s-a dezvoltat la persoanele cu vârsta de 18-30 de ani, ceea ce corespunde și cu datele literaturii [8, 9, 10]. Până la vârsta de 60 de ani LHc a fost înregistrat mai des la femei (62,3%), iar după vârsta de 60 de ani - la bărbați (64,0%). La majoritatea pacienților (81,8%) a fost identificat LHc de tip scleroză nodulară. Tipul mixt-celular a fost diagnosticat doar în 13,0% cazuri și foarte rar a avut loc tipul cu predominare limfoidă și depletie limfoidă (3,8% și 1,4%, respectiv). Aceste date aproximativ corespund și cu datele literaturii [70, 80, 81].

Conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptată în Ann – Arbor cu modificări Costswolds, 2014 majoritatea pacienților (87,0%) au fost diagnosticați cu stadiul II al maladiei și doar în 13,0% cazuri – stadiul I. Simptomele de intoxicație generală au avut loc la 31,8% pacienți, preponderent în stadiul II al bolii (93,2%) și mai frecvent au fost înregistrate la bolnavii cu vârsta până la 40 de ani (35,1%), prin urmare la persoanele tinere.

Debutul LHc mai frecvent a avut loc în ganglionii limfatici periferici (63,3%), preponderent în ganglionii limfatici supraclaviculari (29,1%) și cervicali (25,1%). O particularitate este că frecvent LHc s-a dezvoltat primar în mediastin (35,4%), contradictoriu datelor literaturii în care se menționează afectarea primară a mediastinului doar până la 10% [7].

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 ($p > 0,05$)

La majoritatea pacienților (99,7%) cu afectarea primară a ganglionilor limfatici periferici dimensiunile tumorii au fost mai mari ca 2 cm, dintre care până la 5 cm – 73,4%, 5-10 cm – 24,1% ($p > 0,05$) și mai > ca 10 cm - 2,2%. Doar într-un caz (0,3%) dimensiunile tumorii au fost până la 2 cm ($p > 0,05$). Dimensiunile formațiunilor tumorale au fost mari și în cazurile de

afectare primară a ganglionilor abdominali, la toți cei 7 pacienți la stabilirea diagnosticului se palpau conglomerate de ganglioni limfatici. 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) ($p=0,000$). Deci, majoritatea pacienților au fost diagnosticați când dimensiunile formațiunilor tumorale erau mari. Aceste date denotă o evoluție lentă a maladiei cu discomfort 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 și abdominali și ar fi trebuit că mai mulți pacienți să fie diagnosticați în stadiul I al maladiei și nu în stadiul II.

Astfel, 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 generală 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. Aceste date sunt mai joase comparativ cu datele literaturii de specialitate în care supraviețuirea la 5 și 10 ani a pacienților cu LHc, stadiile locale depășește 90% [11,12].

Studierea supraviețuirii 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 31- 40 de ani (79,7% și 66,1%, respectiv).

Determinarea supraviețuirii la 5 și 10 ani în funcție de tipul morfologic 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 peste 10 ani – 68,5%.

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 peste 10 ani - 76,6% spre deosebire de stadiul II (82,5% și 69,3%, corespunzător).

Frecvența recidivelor, caracteristica clinică și factorii de risc de dezvoltare a lor.

Din 506 bolnavi cu remisiuni complete obținute după terapia de I linie, care au fost monitorizați în dinamică, recidive au avut loc în 99 (19,6%) cazuri. Frecvența recidivelor care a constituit 19,6% și este mai înaltă în comparație cu datele literaturii de specialitate conform cărora frecvența recidivelor este egală cu 10% - 15% [25, 128, 199].

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 bolnavilor 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) ($p=0,308$). Recidivele s-au dezvoltat mai des la bărbați (23,3%) și mai rar la femei (17,8%) ($p=0,087$).

Majoritatea pacienților (84,8%) cu recidive au avut tipul morfologic 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 (10,5%) ($p=0,607$). Aceste date corelează cu datele literaturii în care se menționează evoluția mai favorabilă a tipului cu predominare limfoidă și un prognostic mai rezervat în cazurile cu depletie limfoidă [69,70, 80].

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%).($p>0,05$).

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) ($p=0,977$). 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 că 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 întregul lot 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%, 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. Deci, dimensiunile mari ale tumorii prezintă un factor de risc de dezvoltare a recidivelor, ceea ce corespunde și cu datele literaturii [134-138]. De aceea pacienții cu LHc trebuie să fie diagnosticați când formațiunile tumorale sunt de dimensiuni cât mai mici pentru a fi vindecați. S-a observat ca recidivele la pacienții cu stadiul I au avut loc mai frecvent la bărbați (76,9%) decât la femei (23,1%). La prezența simptomelor de intoxicare 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%. La ceilalți bolnavi analiza generală a sângelui periferic, inclusiv procentul limfocitelor a fost în limitele normei. Din 372 pacienți cu numărul de limfocite în normă recidivele au avut loc doar la 12 bolnavi, ce constituie 3,2%. 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. În literatură este specificat limfopenia ca factor de prognostic doar pentru stadiile generalizate [201,202]. Însă în rezultatul studiului efectuat s-a constatat că limfopenia constituie un factor de risc de dezvoltare a recidivelor și pentru stadiile locale.

Un alt factor important este și faptul 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%). Astfel, 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 și invers în cazurile când remisiunea completă a fost obținută după I sau al II ciclu de PChT recidivele au avut loc mai rar. Etapa tardivă de obținere a remisiunii complete prezintă încă un factor de risc de dezvoltare a recidivelor, care în literatura de specialitate nu este menționat. Aceste date indică la necesitatea intensificării tratamentului de primă linie cu utilizarea schemelor de PChT mai intensive (BEACOPP) la bolnavii diagnosticați primar cu LHc cu prezența a unuia sau a mai multor factori de risc de dezvoltare a recidivelor.

S-a constatat că la majoritatea pacienților (82,8%) s-au dezvoltat recidive tardive. Recidivele precoce (până la 12 luni) au fost constatate 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 (84,3% și 82,6%, respectiv). Recidivele precoce mai frecvent au avut loc la pacienții cu vârsta de 51- 60 de ani (80,0%) ($p=0,281$). 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 fracvență (50% și 50%, respectiv) ($p < 0,05$).

Caracterul local al recidivelor a fost constatat la 23 (23,2%) pacienți. La 13 (13,2%) bolnavi a fost înregistrat recidive locală + avansare și în 63 (63,6%) cazuri a avut loc avansarea procesului tumoral. Atât în recidivele precoce cât și în cele tardive a predominat avansarea LHc (72,2% și 61,7%, respectiv).

Studierea 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 ($p=0,011$). La aplicarea PChT după schema ABVD remisiunile complete au fost constatate în 72,7% cazuri. 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. Este necesar de menționat că la 24 (82,8%) pacienți remisiunea completă a fost posibil de obținut doar după utilizarea RT la focarele restante după PChT. Astfel, se poate de concluzionat că în cazurile de recidive ale LHc este rațional de inițiat tratamentul cu PChT

conform schemei BEACOPPesc. și în cazurile cu prezența focarelor restante după PChT de aplicat la posibilitate RT la aceste focare.

S-a constatat că rezultatele imediate ale tratamentului n-au variat în funcție de vârstă. Independent de vârstă remisiunile complete au fost obținute aproximativ cu aceeași frecvență. ($p=0,354$). Însă s-au deosebit în funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă la pacienții cu stadiul I al recidivelor, remisiunile complete au fost obținute în 80,9% cazuri, iar în stadiul II al recidivelor remisiunile complete au fost constatate la 70,5% bolnavi. La pacienții cu stadiul IV al recidivelor remisiunile complete au fost egale doar cu 61,5%. Analiza rezultatelor imediate ale tratamentului în funcție de stadiul recidivelor și metoda de tratament a arătat că la pacienții cu stadiul I al recidivelor remisiunile complete au fost obținute în 100% cazuri pe fondul PChT conform schemei ABVD. În stadiile II – IV procentul remisiunilor complete a fost mai înalt la efectuarea PChT BEACOPP și a tratamentului combinat (PChT + RT la focarele restante). Deci, la pacienții cu stadiul I al recidivelor se poate de început tratamentul cu PChT ABVD, iar în stadiile II – IV - cu PChT BEACOPP, iar în cazurile prezenței focarelor restante după PChT la posibilitate de aplicat și RT ($p=0,869$).

Studierea rezultatelor imediate ale tratamentului în funcție de perioada apariției recidivelor a atestat că la pacienții cu recidive precoce eficacitatea terapei a fost mai înaltă în cazurile de aplicare a PChT în combinație cu RT la focarele restante, cu obținerea remisiunilor complete la 80,0% bolnavi, urmată de PChT după schema ABVD la care remisiunile complete au constituit 75,0%. PChT BEACOPP a fost efectuată doar într-un singur caz cu constatarea remisiunii complete. La administrarea PChT conform schemei CVPP, remisiunile complete au fost înregistrate doar în 33,3% cazuri ($p=0,574$).

Este necesar de menționat, că procentul remisiunilor complete obținute în recidivele tardive nu diferă esențial de cel din recidivele precoce și a fost aproximativ același (71,3% și 70,6%, respectiv) ($p>0,05$). De asemenea 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 ($p=0,574$).

S-a constatat că eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă la pacienții cu avansarea procesului tumoral cu obținerea remisiunilor complete în 73,0% cazuri față de recidivele locale și locale + avansare la care remisiunile complete au fost constatate la 60,9% și 69,3% pacienți,

corespunzător. Din schemele de PChT utilizate procentul remisiunilor complete a fost mai mare în cazurile de utilizare a PChT conform schemei BEACOPP. Aplicarea RT la focarele restante a contribuit la majorarea ratei remisiunilor complete ($p=0,005$).

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%) spre deosebire de PChT + RT la focarele restante (58,4%), PChT ABVD (52,6%), PChT CVPP (43,8%). De asemenea supraviețuirea fără progresie în aceeași termeni 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%). S-a constatat că supraviețuirea fără recidive la 5 ani n-a variat esențial în funcție de vârsta pacienților și caracterul recidivelor (local, local + avansare și doar avansare). 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 ce atestă un prognosic mai puțin favorabil pentru bolnavii cu recidive precoce. Rezultatele imediate (procentul remisiunilor complete) cât și la distanță (supraviețuirea la 5 ani a pacienților) ale tratamentului indică că schema prioritară a terapiei recidivelor a fost PChT BEACOPP. Rata remisiunilor complete a fost înaltă și în cazurile de aplicare a tratamentului combinat (82,8%), însă supraviețuirea a constituit doar 58,4%.

Supraviețuirea globală la 5 ani a pacienților cu remisiuni complete ale recidivelor după tratamentul de a II linie a constituit 66,3%. Însă supraviețuirea generală la 5 ani a tuturor pacienților cu recidive a fost cu mult mai joasă și a fost egală cu 49,8%. 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 cu LHc.

Deci, scopul tratamentului atât la pacienții primari cât și cu recidive este de a identifica programe de terapie mai efective individualizate pentru a obține o remisiune completă deplină. Astfel, a fost elaborat algoritmul de tratament al pacienților cu recidive ale LHc care constă în inițierea terapiei cu PChT conform schemei BEACOPP la persoanele cu vârsta până la 60 de ani. După 2-3 cure de PChT de efectuat evaluarea cu CT (recomandabil este PET/CT dar în Republica Moldova până în prezent sunt limitate posibilitățile de efectuare) și în cazurile de obținere a remisiunilor complete de consolidat cu 2 cure de PChT BEACOPP. Iar la pacienții cu eficacitate pozitivă, însă la care n-a fost obținută remisiunea completă de continuat încă 4 cicluri de PChT după aceeași schemă. La pacienții la care nu s-a obținut remisiune completă nici după aceste cicluri de PChT – la posibilitate de efectuat radioterapie la focarele restante. Deoarece, PChT conform schemei BEACOPP posedă o toxicitate mai înaltă, la bolnavii cu vârsta de peste

60 de ani și la cei cu stadiul I al recidivelor (la pacienții cu stadiul I al recidivelor la aplicarea PChT ABVD remisiunile complete au fost egale cu 100%) tratamentul de inițiat cu PChT ABVD.

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) ($p<(p<0,05) 0,05$).
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 intoxicație 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.

BIBLIOGRAFIE

1. Relecom A, Massimo F, Conors JM, et al. Resources – Stratified Guidelines for Clasical 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. Cancer Statistics, 2017. In: *CA. Cancer J. Clin.* 2017; 67(1): 7–30. ISSN 0007-9235. ISSN 1542-4863.
5. Демина Е.А. Материалы 11-го международного симпозиума по лимфоме Ходжкина. В: *Онкогематология*. 2019; 12 (3): 350-361. ISSN 2413-4023.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. In: *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(1): 7-33. ISSN 0007-9235. ISSN 1542-4863.
7. Corcimar Ion. Hematologie. Chişinău. În: *CEP „Medicina”*, 2007; 388. ISBN 978-9975-907-99-6.
8. **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: 305. ISSN 2152-2669.
9. 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.
10. Shanbhag S, Ambinder RF. 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.
11. Демина Е.А. и др. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; 9–27.
12. Nikolaenko L, Chen R, Herrera A. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. In: *Ther. Adv. Hematol.* 2017; 8(10): 293–302. ISSN 2040-6215.

13. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. In: *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(6): 755-781. ISSN 1540-1413.
14. Singer S, Sharma N, Deanet R, et al. BEAM versus BUCYVP16 Conditioning before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Hodgkin Lymphoma. In: *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(6): 1107–1115. ISSN 1476-5365.
15. Hewit MW. Childhood Cancer survivorship: improving care and quality of life. Washington DC. In: *The National Academy Press*. 2003. ISBN-10: 0-309-50581-X.
16. 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.
17. Каприн А.Д, Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). В: М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. ISSN 2305-218X.
18. Witkowska M, Majchrzak A, Smolewski P. The role of radiotherapy in Hodgkin's Lymphoma: what has been achieved during the last 50 years? In: *Biomed Res. Int*. 2015; 1-8. ISSN 2314-6141.
19. Buruiană S. Limfomul Hodgkin. Chişinău. În: *ÎS FEP* "Tipografia Centrală". 2020. 106-114. ISBN 978-9975-151-53-5.
20. Allen PB, Gordon LI. Frontline therapy for classical Hodgkin lymphoma by stage and prognostic factors. In: *Clin Med Insights Oncol*. 2017; 11: 1-10. ISSN 11795549.
21. André 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 1527-7755.
22. Diefenbach CS, Connors JM, Friedberg JW, et al. Hodgkin lymphoma: current status and clinical trial recommendations. In: *J Natl Cancer Inst*. 2017; 4: 109. ISSN 1460-2105.
23. Ansell S, Armand P, Timmerman J. et al. Nivolumab treatment in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: safety and efficacy outcomes from a phase 1 clinical trial. In: *Haematologica*. 2016; 101: 49. ISSN 1592-8721.
24. Goldkuhle M, Dimaki M, Gartlehner G, et al. Nivolumab for adults with Hodgkin's lymphoma (a rapid review using the software Robot Reviewer). In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7(7): 1-3. ISSN 1469-493X.
25. 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.

26. Li Y, Sun H, Yan Y, et al. Long Term Survival Rates of Patients with Stage III–IV Hodgkin Lymphoma According to Age, Sex, Race, and Socioeconomic Status, 1984–2013. In: *Oncologist*. 2018; 23(11): 1328–1336. ISSN 1549-490X.
27. Richardson SE, McNamara C. The management of classical Hodgkin’s lymphoma: past. Present and future. In: *Advant Hematol*. 2011; 1-17. ISSN 2040-6215.
28. Brusamolino E, Carella AM. Treatment of refractory and relapsed Hodgkin’s lymphoma: facts and perspectives. In: *Haematologica*. 2007; 92(1): 6-10. ISSN 1592-8721.
29. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. In: *Blood*. 2001; 117(16): 4208-4217. ISSN 0006-4971.
30. Демина Е.А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации. 2018; 28-43.
31. Advani R. Optimal Therapy of Advanced Hodgkin Lymphoma In: *ASH Education book*. 2001; 2011: 310-316. ISSN 15204391.
32. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin’s disease International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin’s disease. In: *N. Engl J. Med*. 1998; 339(21): 1506-1514. ISSN 0028-4793.
33. Gaudio F, Giordano A, Pavone V et al. Outcome of Very Late Relapse in Patients with Hodgkin’s Lymphomas. In: *Advanced in Hematology*. 2011; 6. ISSN 2692-5516.
34. Karantanos T, Politikos I, Boussiotis 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.
35. Bogatyreva T, Terekhova A, Shklyayev 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): abstract 1021. ISSN 0923-7534.
36. Поддубная И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Российское профессиональное общество онкогематологов, Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Национальное гематологическое общество / И.В. Поддубная, В.Г. Савченко. 2018; 22–37.
37. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. In: *American Journal of Hematology*. 2018; 93(5): 704-715. ISSN 0361-8609.

38. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk stratification, and management. In: *American Journal of Hematology*. 2020; 95(8): 978-989. ISSN 0361-8609.
39. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. В: М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2018; 72. ISBN 978-5-906499-43-1.
40. Корень Т, Шепетько М. Современные подходы к лечению рефрактерных и рецидивных форм лимфомы Ходжкина. Белорусский государственный медицинский университет, Минск. В: *Медицинские новости*. 2017; 11: 34–40. ISSN 2076-4812.
41. Kanoun S, Rossi C, Casasnovas O. [18F] FDG – PET/CT in Hodgkin Lymphoma. Current usefulness and perspectives. In: *Cancers*. 2018; 10(5): 145. ISSN 2072-6694.
42. Şternberg K. Über eine eigenartige unter 3 dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. In: *Z.Heilk*. 1898; 19: 21-90.
43. Rozenfield L. Hodgkin's diseases: origin of an eponym – and one that got away. In: *Bull. N.Y. Acad. Med*. 1989; 65: 618-632. ISSN 1847-1966.
44. Переслегин И, Фильков Е. Лимфогранулематоз. В: М: *Медицина* 1975; 176. ISSN 1728-452X
45. Sternberg C, Heilk Z In: *Blood* 1898; 19: 21-90. ISSN 0006-4971.
46. Reed D. Johns. Hodgkins Hosp. In: *Bull*. 1902; 10: 133-196. ISSN 1157-8793.
47. Савченко ВГ. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. 2018; 2: 39–57.
48. Jackson H, Parker F. New Engl. In: *J. Med*. 1944; 230(1): 1-8. ISSN 1438-8871.
49. Lukes R, Butler J, Hicks E. In: *Cancer*. 1966; 19(3): 317-344. ISSN 1540-336X.
50. *Medicină internă. Hematologie, partea II (sub redacția Radu Păun)*. Editura medicală. București, 1997.
51. MacLenam K, Bennet M, Tu A, et al. In: *Cancer*. 1989; 64: 1686-1693. ISSN 1540-336X.
52. Lişinschi A. Particularitățile clinico-morfologice ale maladii Hodgkin, varianta scleroză nodulară. 2001; 152.
53. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston. In: *Blood*. 1994; 84(5): 1361-1392. ISSN 0006-4971.

54. 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.
55. Демина Е, Тумян Г, Моисеева Т, и др. Клинические рекомендации. В: *Современная онкология*. 2020; 22(2): 28. ISSN 1815-1434.
56. Swerdlow, Steven H, et al. "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms." In: *Blood*. 2016; 127(20): 2375-2390. ISSN 0006-4971.
57. Hartmann S, Eichenauer DA. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: pathology, clinical course and relation to T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma. In: *Pathology*. 2020; 52(1): 142–153. ISSN 0031-3025.
58. Paszkiewicz-Kozik E. Management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: recommendations and unresolved dilemmas. In: *Acta Haematologica Polonica*. 2021; 52(4): 314–319. ISSN 0001–5814.
59. Eichenauer D, Engert A. Current treatment options for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. In: *Current Opinion in Oncology*. 2021; 33(5): 395-399. ISSN: 1531-703X.
60. Posthuma HLA, Zijlstra JM, Visser O, et al. Primary therapy and survival among patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a population-based analysis in the Netherlands, 1993–2016. In: *Br J Haematol*. 2020; 189(1): 117–121. ISSN 0007-1048
61. Mottok A, Steidl C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: Implications for prognosis and novel therapies. In: *Blood*. 2018; 131(15): 1654–1665. ISSN 0006-4971.
62. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. In: *Br J Haematol*. 2019; 185(1): 25-41. ISSN 0007-1048.
63. Amraee A, Evazi MR, Shakeri M, et al. Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study. In: *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(8): 1093-1103. ISSN 1699-3055.
64. Metzger ML, Mauz-Körholz C. Epidemiology, outcome, targeted agents and immunotherapy in adolescent and young adult non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. In: *Br J Haematol*. 2019; 185(6): 1142-1157. ISSN 0007-1048.

65. Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular—further evidence for a B cell derivation. L & H variants of Reed Sternberg cells express L26, a pan B cell marker. In: *Am J Pathol.* 1988; 133: 211– 217. ISSN 0002-9440.
66. Lymphoma H. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) NCCN.org NCCN Guidelines for Patients (available at www.nccn.org/patients.2019).
67. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. In: *Blood.* 2006; 108(12): 3786–3791. ISSN 0006-4971.
68. Криволапов Ю.А. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика лимфомы Ходжкина. В: *Практическая онкология.* 2007; 8(2): 57–64. ISSN: 1726-9814.
69. Justiz Vaillant AA, Stang CM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2021. Lymphoproliferative Disorders. [PubMed].
70. Gaut D, Schiller GJ. Hematopoietic stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma: a review of the literature. In: *Int J Hematol.* 2019; 109(3): 260-277. ISSN 1865-3774.
71. Cai Q, Fang Y, Young KH. Primary Central Nervous System Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Advances in Treatment. In: *Transl Oncol.* 2019; 12(3): 523-538. ISSN 1936-5233.
72. Wasielewski S, Franklin J, Fischer R, et al. Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. In: *Blood.* 2003; 101: 4063- 4069. ISSN 0006-4971.
73. Doggett R, Colby T, Dorfman R. Interfollicular Hodgkin’s disease. In: *Am. J. Surg. Pathol.* 1983; 7(2): 145-149. ISSN: 1532-0979.
74. Carbone A, Gloghini A, Caruso A, et al. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis. In: *Int J Cancer.* 2017; 140(6): 1233-1245. ISSN 1097-0215.
75. Gallagher A, Perry J, Freeland J, et al. Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus (EBV): no evidence to support hitandrun mechanism in cases classified as non-EBV-associated. In: *Int J Cancer.* 2003; 104(5): 624–30. ISSN 1097-0215.
76. Гурцевич В, Демина Е, Сенюта Н, и др. Вирус Эпштейна—Барр у больных классической лимфомой Ходжкина. В: *Клиническая онкогематология.* 2018; 11(2): 160–166. ISSN 2500-2139.

77. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US); Bethesda (MD): Apr 8, 2022. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. [PubMed].
78. Milgrom SA, Elhalawani H, Lee J, et al. A PET Radiomics Model to Predict Refractory Mediastinal Hodgkin Lymphoma. In: *Sci Rep*. 2019; 9(1): 1322. ISSN 2045-2322.
79. Lyapichev KA, You MJ. Unusual presentation of classic Hodgkin lymphoma. In: *Blood*. 2019; 133(5): 502. ISSN 0006-4971.
80. Bearman RM., Pangalis GA. Rappaport H. Hodgkin's disease, lymphocyte depletion type: a clinicopathologic study of 39 patients. In: *Cancer*. 1978; 41(1): 293-302. ISSN 1540-336X.
81. Neiman R, Rosen P, Lukes R. Lymphocyte depletion Hodgkin's disease. A clinicopathological entity. In: *N. Engl. J. Med*. 1973; 288(15): 751-755. ISSN 0028-4793.
82. Шкляев С, Павлов В. Лимфома Ходжкина и «новый старый» бендамустин. В: *Клиническая онкогематология*. 2013; 6(2): 139-147. ISSN 2500-2139.
83. Pussey WA. Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposure to X-rays: a preliminary report. In: *J. Am. Med. Assoc*. 1902; 18: 98-102. ISSN 1538-3598.
84. Pussey WA. Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: preliminary report. In: *JAMA*. 1902; 98: 166-169. ISSN 1538-3598.
85. Gilbert RJ. In: *Radiol. Elecrol*. 1925; 9: 509-513. ISSN 1823-884x.
86. Peters MV. A study of survivals in Hodgkin's disease treated with radiology. In: *Am. J. Roentgenol*. 1950; 63: 299-311. ISSN 0361-803X.
87. Kaplan HS. Hodgki's Diseas. 2nd ed. Cambridge: In: *Harvard University press*. 1980.
88. Borchmann S, Tresckow vovB. Novel agents in classical Hodgkin lymphoma. In: *Leuk Lymphoma*. 2017; 58(10): 2275-2286. ISSN 1042-8194.
89. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11. In: *Trials. J Clin Oncol*. 2017; 35(18): 1999–2007. ISSN 2577-0535.
90. Manch P, Tarbell N, Weinstein H. et al. Stage I and II A supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically stage B patients treated with mantle and paraaortic irradiation. In: *J. Clin. Oncol*. 1988; 6: 1576-1583. ISSN 1527-7755.
91. Goodman L, Wintrobe M, Dameshek W. et al. Nitrogen mustard therapy use of methyl-bis (beta-chloroethyl amin hydrochloride for Hodgki's disease, lymphosarcoma, leukemia

- and certain allied and miscellaneous disorders. In: *J. Am. Med. Assoc.* 1946; 132: 126-132. ISSN 1538-3598.
92. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. In: *Lancet.* 2018; 390(10114): 2790–2802. ISSN 0140-6736.
93. Devita V, Serpick A, Carbone P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. In: *Ann. Int. Med.* 1970; 73: 891-895. ISSN 0003-4819.
94. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus In: *Cancer.* 1975; 36(1): 252–259. ISSN 2072-6694.
95. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. In: *J. Natl. Compr Canc Netw.* 2018; 16(3): 245-254. ISSN 1540-1413
96. Gordon LI. Strategies for Management of Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. In: *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 131(15): 716-718. ISSN 540-1413.
97. Волкова М.А. В: *Клиническая онкогематология.* Руководство для врачей, 2-е изд. М: Медицина 2007; 314-333. ISBN 522504834X.
98. Vadakara J, Andrick B. Current advances in Hodgkin's lymphoma. In: *Cron. Dis. Transl. Med.* 2019; 5(1): 15-24. ISSN 2393-4999.
99. Cancer. Net. Lymphoma - Hodgkin: Statistics. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-hodgkin/statistics> (accessed 30.12.2019).
100. Богатырева Т, Павлов В. Лечение лимфомы Ходжкина. В: *Терапевтическая радиология: национальное руководство.* Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: В: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 525–546. ISBN 978-5-9704-4658-4.
101. Tseng YD, Cutter DJ, Plataras JP et al. Evidence-based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma From the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Elsevier Inc.* 2017; 99(4): 825–842. ISSN 0360-3016.
102. **Danila A.** Posibilitățile tratamentului recăderilor la pacienții cu stadiile I și II ale limfomului Hodgkin: studiu descriptiv, retrospectiv. In: *MJHS.* 2018; 17(3): 52-60. ISSN 2345-1467.
103. Von Treschkow B, Kreissl S, Haverkamp H, et al. BEACOPP-escalated followed by radiotherapy of initial bulk or residual disease in advanced-stage Hodgkin lymphoma:

- long term follow-up of the GHSG HD9 and HD12 trials. In: *Haematologica*. 2016; 101(5): Abstract T001. ISSN 1592-8721.
104. **Golub A.** Experiența tratamentului pacienților cu recăderi ale limfomului Hodgkin, stadiile locale în Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 4(68): 256-261. ISSN 1857-0011.
105. Skoetz N, Will A, Monsef I, et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma: In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 5(5): ISSN 1469-493X.
106. Демина Е.А. et al. Оптимизация терапии первой линии у пациентов сраспространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОПП-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологииим. Н.Н. Блохина Минздрава России). В: *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2017; 10(4): 443–452. ISSN 2500-2139.
107. Lipan L, Colița A, Stefan L, et al. Compararisonof peripheral blood stem cell mobilization with filgrastim versus pegfilgrastim in lymphoma patients-single center experience. In: *JBUON*. 2021; 26(3): 1080-108. ISSN 2241-6293.
108. Borchmann S, Engert A, Böll B: Hodgkin lymphoma in elderly patients. In: *Curr Opin Oncol*. 2018; 30(5): 308–316. ISSN 1531-703X.
109. Dann EJ, Bairey O, Bar-Shalom R, et al. Modification of initial therapy in early and advanced Hodgkin lymphoma, based on interim PET/CT is beneficial: a prospective multicenter trial of 355 patients. In: *Br J Haematol*. 2017; 178(5): 709–718. ISSN 0007-1048.
110. Hoppe B, Hill-Kayser C, Tseng YD et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma . In: *Ann. Oncol*. 2017; 28(9): 2179–2184. ISSN 0923-7534.
111. Niculița O, Jercan C, Radu L, et al. The efficacy of Polyvinylpyrrolidone-Zn Gluconate and Taurine in the Prevention of Oral Mucositis in Haematological Patients. In: *Rev. Chim*. 2020; 71(8): 195-205. ISSN: 1582-9049.
112. Conway J, Connors J, Tyldesley S et al. Secondary breast cancer risk by radiation volume in women with Hodgkin lymphoma. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 97: 35-41. ISSN 0360-3016.
113. van Nimwegen F, Schaapveld M, Cutter DJ et al. Radiation dose response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. In: *J Clin Oncol*. 2016; 34: 235-243. ISSN 0732-183X.

114. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. In: *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107: ISSN 0027-8874
115. Yokoyama K. Thrombosis in lymphoma patients and in myeloma patients. In: *Keio Journal of Medicine.* 2015; 64(3): 37–43. ISSN 1880-1293.
116. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. In: *CA Cancer J Clin.* 2014; 64: 252-271. ISSN 0007-9235.
117. Ajuweid ME, Mueller M, Alhourri A, et al. Positron emission tomography/computed tomography in the management of Hodgkin and B-cell non-Hodgkin lymphoma: An update. In: *Cancer.* 2021; 127(20): 3727–3741. ISSN 2072-6694.
118. Liu HL, Wang MC, Kuo CY, et al. Using interim positron emission tomography as a predictor for relapse-free survival in hodgkin lymphoma: Experience from a single Institution. In: *J. Cancer Res. Pract.* 2021; 8(4): 134. ISSN 2694-4065.
119. Akram A, Anwer F, Juweid M, et al. Interim FDG-PET/CT for therapy monitoring and prognostication in Hodgkin’s Lymphoma. In: *Scientific Reports.* 2022; 12(1): 17702. ISSN 2045-2322.
120. Navid H, Sab S, Paravastu B, et al. Artificial Intelligence in Lymphoma PET Imaging: A Scoping Review (Current Trends and Future Directions). In: *PET Clinics.* 2022; 17(1): 145-174. ISSN 15568598.
121. Seshachalam A, Karpurmath SV, Rathnam K, et al. Does interim PET scan after 2 cycles of ABVD predict outcome in Hodgkin Lymphoma? Real-World Evid. In: *J. Glob. Oncol.* 2019; 5: 1–13. ISSN 23789506.
122. Thomas J, Ferme´ C, Noordijk EM et al. Comparison of 36 Gy, 20 Gy or no radiotherapy after six cycles of EBVP chemotherapy and complete remission in early stage Hodgkin lymphoma without risk factors: results of the EORTC–GELA H9-F Intergroup Randomized Trial. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 100: 1133–1145. ISSN 0360-3016.
123. Mohty R, Dulery R, Bazarbachi AH et al. Latest advances in the management of classical Hodgkin lymphoma: the era of novel therapies. In: *Blood cancer journal.* 2021;126: ISSN 2044-5385.
124. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM et al. ABVD Alone versus Radiation Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin’s Lymphoma. In: *N Engl J Med.* 2012; 366: 399-408. ISSN 0028-4793.
125. Jiang H, Li A, Ji Z, et al. Role of Radiomics-Based Baseline PET/CT Imaging in Lymphoma: Diagnosis, Prognosis, and Response Assessment. In: *Mol Imaging Biol.* 2022; 24: 537–549. ISSN 1536-1632.

126. Raemaekers J.M. Omitting Radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. In: *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(12): 188–1194. ISSN 0732-183X.
127. Robu M, **Golub A**, Tomancinschii V, Buruiană S. Hodgkin's Lymphoma. (Methodological recommendations for students). Chișinău. CEP „Medicina”. 2021, 38 p. ISBN 978-9975-8219-0.
128. **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.* 2018; 2-3(59-60): 93-98. ISSN 1857-0011.
129. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the Euro Net Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. In: *Hemasphere.* 2020; 4(1): 329. ISSN 25729241.
130. Шкляев С, Фалалеева Н, Богатырева Т. и др. Бендамустин в лечении пациентов с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (обзор литературы и собственные данные). В: *Клиническая онкогематология.* 2020; 13(2): 136-149. ISBN 522504834X.
131. Шахтарина С, Даниленко А, Павлов В. Злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе и комбинированной химиолучевой терапии. В: *Клиническая онкогематология.* 2008; 3(1): 246–51. ISBN 522504834X.
132. Ильин Н, Виноградова Ю. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. В: *Практическая онкология.* 2007; 8(2): 96–101. ISSN 1726-9814.
133. **Danila 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”. Revistă științifico-practică. În: “*INFO-MED*”. 2016; 2: 219-223. ISSN 1810-3936.
134. Diehl V, Thomas K, Daniel R. Hodgkin Lymphoma – Diagnosis and Treatment. In: *Lancet Oncology.* 2004; 5(1): 19-26. ISSN 1474-5488.
135. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et.al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. In: *Ann Intern Med.* 1991; 114: 361-365. ISSN 1539-3704.

136. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. In: *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 608-638. ISSN: 1540-1405.
137. **Dănilă A**, Robu M, Oleinicova E, și al. Caracteristica recidivelor la pacienții cu limfomul Hodgkin în stadiile locale. În: *Anale științifice USMF „N. Testemițanu”*. „Probleme actuale în medicina internă”. Ediția a XII-a. Chișinău, CEP „Medicina”, 2011; 3: 1857-1719. ISSN 351-354.
138. Josting A, Franclin J, May M et al. New Prognostic Score Based on Treatment Outcome of Patients With Relapsed Hodgkin’s Lymphoma Registered in the Database of German Hodgkin’s Lymphoma Study Group. In: *J. Clin. Oncol*. 2002; 20(1): 221-230. ISSN: 0732-183X.
139. Benharrach D, Pilosof S, Gopas J, Levi I. Primary Refractory and Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma Significance of Differential CD15 Expression in Hodgkin-Reed-Sterberg Cells. In: *Cancer*. 2012; 3: 322-327. ISSN 1540-336X.
140. Provencio M, Salas C, Milan I. et al. Late relapsed in Hodgkin lymphoma: a clinical and immunohistochemistry study. In: *Leukemia & Lymphoma*. 2010; 51: 1686-1691. ISSN 1042-8194.
141. Aldin A, Umlauff L, Estcourt L, et al. Interim PET results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta analysis of prognostic factor studies. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9(9): ISSN 1469-493X.
142. Milgrom S, Pinnix C, Chuang H, et al. Early-stage Hodgkin lymphoma outcomes after combined modality therapy according to the post-chemotherapy 5-point score: can residual PET-positive disease be cured with radiotherapy alone? In: *Br J Haematol*. 2017; 179: 488–496. ISSN: 0007-1048.
143. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. In: *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(2): 116-132. ISSN 0007-9235.
144. Robu M, **Golub A**, Tomancinschii V, Buruiană S. Aspecte clinico-diagnostice și de tratament ale Limfomului Hodgkin. (Recomandare metodică pentru student). Chișinău. CEP „Medicina”. 2021, 38 p. ISBN 978-9975-8219-0.
145. Nogová L, Reineke T, Eich HT et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin’s lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). In: *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol*. 2005; 16(10): 1683–1687. ISSN 0923-7534.

146. Демина, Е.А. Лимфома Ходжкина: лечение больных неблагоприятной прогностической группы. В: *Практическая онкология*. 2007; 8(2): 82–89. ISSN 1726-9814.
147. Moccia A, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. In: *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3383-3388. ISSN 0732-183X.
148. Gisselbrecht C, Mounier N, André M. et al. How to define intermediate stage in Hodgkin's lymphoma? In: *Eur. J. Haematol*. 2005; 75 (66): 111-114. ISSN 16000609.
149. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. In: *Blood*. 2018; 131(15): 1689-1697. ISSN 1528-0020.
150. La Casce AS. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: relapsed and refractory disease. In: *Hematol Oncol*. 2019; 37(1): 87–91. ISSN 1756-8722.
151. Che Y, Ding X, Xu L, et.al. Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma (Review). In: *International Journal of Oncology*. 2023; 61: ISSN 1791-2423
152. Carella AM, Corradini P, Mussetti A, et al. Treatment of classical Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin and immune checkpoint inhibitors. In: *Ann Hematol*. 2018; 97: 1301–1315. ISSN 09395555.
153. Walewski J, Hellmann A, Siritanaratkul N, et al. Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy. In: *Br J Haematol*. 2018; 183: 400–410. ISSN 1365-2141.
154. **Danila A.** Particularitățile clinice ale recidivelor la pacienții în stadiile I și II cu Limfom Hodgkin”. În: *Culegere de rezumate, rezidenților și tinerilor cecetători*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, din Republica Moldova. Chișinău, 2015; 217.
155. Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. In: *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(11): 2531–2533. ISSN 10099921.
156. Лепик Кирилл. Эффективность и безопасность PD-1 ингибитора (ниволумаба) в лечении резистентной и рецидивирующей классической лимфомы Ходжкина. Диссертация. 2019. С 152.
157. Von Tresckowa B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. In: *Semin Hematol*. 2016; 53(3): 180–185. ISSN 0037-1963.

158. Tsang E, Villa D, Loscocco F, et al. High-dose Benda-EAM versus BEAM in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. In: *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54: 481–484. ISSN 0268-3369.
159. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. In: *Blood Adv*. 2020; 4(1): 136-140. ISSN 2473-9537.
160. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. In: *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2125–2132. ISSN 0732-183X.
161. Howell M, Gibb A, Radford R, et al. Bendamustine can be a bridge to allogeneic transplantation in relapsed Hodgkin lymphoma refractory to brentuximab vedotin. In: *Br J Haematol*. 2017; 179(5): 841–843. ISSN 1365-2141.
162. Fedorova L, Lepik K, Volkov N, et al. Efficacy and safety of nivolumab combined with brentuximab vedotin after nivolumab monotherapy failure in patients with relapsed and refractory classic Hodgkin lymphoma. In: *International Journal of Clinical Oncology*. 2022; 27(3): 626-632. ISSN 0732-183X.
163. Moskowitz C, Walewski J, Nademanee A et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. In: *Blood*. 2018; 132(25): 2639–2642. ISSN 1042-8194.
164. Moskowitz C, Nimer S, Zelenetz A, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. In: *Blood*. 2001; 97: 616–623. ISSN 1042-8194.
165. Abuelgasim K, Alzahrani M, Alsharhan Y, et al. Chemoimmunotherapy with brentuximab vedotin combined with ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine is highly active in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. In: *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54: 1168–1172. ISSN 0268-3369.
166. Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. In: *Ann Oncol*. 2003; 14: 1762–1767. ISSN 09237534.
167. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. In: *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3490–3496. ISSN 0732-183X.

168. Демина Е, Леонтьева А, Тумян Г. и др. Значение позитронно-эмиссионной томографии в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина с использованием интенсивной программы ЕАСОРР-14. В: *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(2): 150–157. ISSN 2500-2139.
169. Brockelmann PJ, Muller H, Casasnovas O, et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. In: *Ann Oncol*. 2017; 28: 1352–1135. ISSN 09237534.
170. Devillier R, Coso D, Castagna L, et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. In: *Haematologica*. 2012; 97: 1073–1079. ISSN 1592-8721.
171. Roemer M, Advani R, Ligon A.H, et. al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. In: *J. Clin. Oncol*. 2016; 34(23): 2690-2697. ISSN 0732-183X.
172. Oki Y, Younes A. Current role of gemcitabine in the treatment of Hodgkin lymphoma. In: *Leukemia & Lymphoma*. 2008; 49: 883-889. ISSN 10099921.
173. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. In: *Ann Oncol*. 2007; 18 (6): 1071–1072. ISSN 0923-7534.
174. MRU Jan, Saeed H, Abubakar M, Wali R. Response rates, long term outcomes and toxicity profile of gemcitabine and vinorelbine based outpatient chemotherapy regimen in primary progressive and relapsed childhood Hodgkin lymphoma. In: *Leukemia & Lymphoma*. 2020; 61: 3369-3377. ISSN 10099921.
175. Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, Batsis I, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic experience. In: *Hematol Oncol*. 2018; 36: 174–181. ISSN 1756-8722.
176. Ranjana H, Alison A, Moskowitz J, et.al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. In: *Blood*. 2021; 138 (6): 427–438. ISSN 1042-8194.
177. Eyre T, Phillips E, Linton K, et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of brentuximab vedotin in relapsed, refractory classical Hodgkin lymphoma in the transplant naive setting. In: *British Journal of Haematology*. 2017; 179: 471– 479. ISSN 1365-2141.
178. Garcia-Sanz R, Sureda A, Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a

- trial by the Spanish GELTAMO group). In: *Ann Oncol*. 2019; 30: 612–620. ISSN 0923-7534.
179. Hagenbeek A, Mooij H, Zijlstra J, et al. Phase I dose-escalation study of brentuximab-vedotin combined with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin, as salvage treatment in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: the HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. In: *Haematologica*. 2019; 104: 151–153. ISSN 1592-8721.
180. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. In: *Blood*. 2018; 132: 40–48. ISSN 1042-8194.
181. Alrajhi AM, Aljalali RA, Lara H, Alghazi LH, et al. Efficacy of Brentuximab Vedotin and Bendamustine Combination in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Experience from a Tertiary Care Hospital. In: *Blood*. 2021; 138 (1): 4532. ISSN 1042-8194.
182. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma . In: *Blood*. 2017; 130 (25): 2709–2717. ISSN 1042-8194.
183. Von Tresckow B, Moskowitz C. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. In: *Semin Hematol*. 2016; 53: 180-185. ISSN 0037-1963.
184. Eichenauer D. A. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. In: *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): 1680–1687. ISSN 1470-2045.
185. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. In: *Blood*. 2018; 132: 2639–2642. ISSN 1042-8194.
186. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. In: *Blood*. 2016; 128: 1562–1566. ISSN 1042-8194.
187. Lalic H, Aurer I, Batinic D, et.al. Bendamustine: A review of pharmacology, clinical use and immunological effects. In: *Oncol Rep*. 2022; 47(6): 114. ISSN 1021-335X
188. Keytruda [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck, 2017.
189. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. In : *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1428–1439. ISSN 0732-183X.

190. Fessas P, Lee H. A molecular and preclinical comparison of the PD-1–targeted T-cell checkpoint inhibitors Nivolumab and pembrolizumab In: *Seminars in Oncology*. 2017; 44: 136–140. ISSN 0093-7754.
191. Beköz AH, Karadurmus N, Paydas S. et al. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin’s lymphoma: real-life experience. In: *Ann Oncol*. 2017; 28(10): 2496-502. ISSN 0923-7534.
192. Sasse S, Reddemann K, Diepstra A et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1)-expression in the microenvironment of classical Hodgkin lymphoma at relapse during anti-PD-1-treatment. In: *Haematologica*. 2019; 104 (1): 21–24. ISSN 1592-8721.
193. Merryman R, Armand Ph. Hodgkin lymphoma and PD-1 blockade: an unfinished story. In: *Ann Lymphoma*. 2017; 1: 4. ISSN 2616-2695.
194. Ansell SM. Nivolumab in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. In: *Clin Cancer Res*. 2017; 23(7): 1623–1626. ISSN 1557-3265.
195. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. In: *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720-1748. ISSN 0887-6924.
196. Cheson B, Fisher R, Barrington S 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.
197. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. In: *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3048–3058. ISSN 0732-183X.
198. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. In: *J. Am. Statist. Ass.* 1958; 457-481. ISSN 1537-274X.
199. Jehan E. Generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-sensored samples. In: *Biometrika*. 1965; 53: 203-223. ISSN 0006-3444.
200. Spinei L, Lozan O, Badan V. *Biostatistica*. Chişinău. 2006; 69-72.
201. Ertan K, Dogru A, Buket K, Koksall 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*. 2022; 43(5): 451-457. ISSN 1658-3175.
202. Tezol O, Bozlu G, Sagcan 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.

ANCHETA UTILIZATĂ PENTRU COLECTAREA DATELOR DESPRE PACIENȚI

Ancheta №

Familia, numele, prenumele

Ocupația:

Numărul fișei de ambulator

1. Sex M., F
 - Anul nașterii
 - Vârsta
2. Diagnosticul clinic
3. Confirmarea diagnosticului
 - a) Citologic
 - b) Histologic
4. Maladii concomitente
5. Debutului maladiei:
 - Vârsta:
 - Timp debut diagnostic:
 - Durata I remisiuni
6. Manifestările primare ale bolii:
7. Localizarea procesului:
 - a) Focarul primar:
 - b) Metastaze:
8. Tratamentul administrat:
 - a) Polichimioterapie (PChT)

- b) Radioterapia (RT)
- c) Combinat (PChT+RT)

9. Răspunsul la tratamentul administrat primar:

- a) Remisiune completă (RC) după care metodă de tratament a fost obținută
- b) După care ciclul

10. Tratamentul de menținere, durata

11. Depistarea recidivei:

- examenul profilactic: 1.
- manifestare clinică: 2

12. Localizarea I recidive și peste cât timp:

- local: 1
- local+avansare: 2
- avansare: 3

Status prezent:

- I. Tegumentele:
- II. Ganglionii limfatici periferici:
- III. Aparatul respirator:
- IV. Aparatul cardiovascular:
- V. Aparatul digestiv:
 - a) Ficat
 - b) Splina
- VI. Alte

Examenul paraclinic:

- a) Analiza generală de sânge:
- b) Examenul renghenologic:
- c) Ultrasonografia organelor abdominale

d) Tomografia computerizată/Rezonanța magnetică

13. Confirmarea diagnosticului:

1) Citologic

2) Histologic

14. Tratamentul recidivei:

a) Polichimioterapie

b) RT

c) Tratament combinat (RT+PChT)

15. Efectul tratamentului:

1) Remisiune completă

2) Remisiune parțială

3) Fără efect

4) Recidivă

5) Deces

16. Tratamentul de menținere administrat

17. Durata remisiunii

18. Localizarea recidivei

19. Durata vieții

20. Data ultimei vizite la hematolog

21. Data decesului



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5918

Pentru inovația cu titlul

**ALGORITMUL TRATAMENTULUI RECĂDERILOR DEZVOLTATE
LA PACIENȚII CU LIMFOM HODGKIN DIAGNOSTICAȚI ÎN
STADIILE I-II CU REMISIUNI COMPLETE OBTINUTE DUPĂ
TERAPIA DE PRIMĂ LINIE**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

GOLUB Aliona, ROBU Maria



Data eliberării 09 Iunie 2022

[Signature]
(Semnătura autorizată)





APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.
Stanislav GROPPA
2022



ACTUL nr. 40
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „ALGORITMUL TRATAMENTULUI RECĂDERILOR DEZVOLTATE LA PACIENȚII CU LIMFOM HODGKIN DIAGNOSTICAȚI ÎN STADIILE I-II CU REMISIUNI COMPLETE OBTINUTE DUPĂ TERAPIA DE PRIMĂ LINIE”.

2. **Autori:** Aliona GOLUB, doctorand, Maria ROBU dr.șt.med., conf. univ..

3. **Numărul inovației:** Nr.5918 din 09 iunie 2022.

4. **Unde și când a fost implementată:** Propunerea este implementată în calitate de metodă de tratament a pacienților cu recăderi ale limfomului Hodgkin în cadrul Departamentului Hematologic al Institutului Oncologic în perioada anului 2022.

5. **Eficacitatea implementării:** Problema pe care o rezolvă inovația constă în: optimizarea metodelor de tratament a pacienților cu recăderi ale LHC cu reducerea riscului de apariție a recidivelor, ameliorarea calității vieții pacienților și sporirea ratei de supraviețuire cu diminuarea mortalității cauzate de LHC. Avantajele algoritmului investițional propus constau în: disponibilitatea schemelor de polichimioterapie cu majorarea procentului de remisuni complete și a ratei de supraviețuire a pacienților cu limfom Hodgkin.

6. **Rezultatele:** „Algoritmul tratamentului recăderilor dezvoltate la pacienții cu Limfom Hodgkin diagnosticați în stadiile I-II cu remisuni complete obținute după terapia de primă linie” reprezintă o premieră pentru Departamentul Hematologic al Institutului Oncologic și a fost elaborat în baza studierii diverselor scheme de polichimioterapie cu determinarea metodei mai eficiente cu obținerea unui procent mai înalt al remisuniilor complete și majorarea supraviețuirii pacienților cu recăderi ale limfomului Hodgkin.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP Institut Oncologic ,
dr. șt. med., conf. univ.



Ruslan BALTAGA

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Elizaveta

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Golub Aliona, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Golub Aliona

Semnătura

Data



Informații personale

Nume / Prenume **Golub Aliona**
Adresa or. Chișinău., str.Alba Iulia 89/1
Telefoane serviciu: (+373)22852356, Mobil: (+373) 079694316
e-mail aliona.golub@usmf.md, danila.aliona@gmail.com
Sex Femenin
Data nașterii 10 ianuarie 1980
Naționalitatea Republica Moldova
Titlul științific Doctorand a USMF „Nicolae Testemițanu”
Titlul științifico-didactic Doctorand a USMF „Nicolae Testemițanu”

Experiența profesională

<i>Perioada</i>	2016-prezent
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Șef secție Hematologie nr. 2, IMSP Institutul Oncologic.
<i>Tipul activității</i>	Medicină
<i>Perioada</i>	2013-2022
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Doctorand a USMF „Nicolae Testemițanu”, specialitatea 321.10. Hematologie și Hemotransfuzie
<i>Tipul activității.</i>	Medicină
<i>Perioada</i>	2016-2023
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Lector cu ora Disciplina Hematologie a USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Tipul activității</i>	Medicină
<i>Perioada</i>	2009-2016
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Medic Hematolog, IMSP Institutul Oncologic
<i>Tipul activității</i>	Medicină
<i>Perioada</i>	2007-2009
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Secundariat clinic Catedra a USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Tipul activității</i>	Medicină
<i>Perioada</i>	2004-2007

<i>Funcția și postul ocupat</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, studii prin rezidențiat, specialitatea „Medicina de familie”.
<i>Tipul activității</i>	Medicină
Perioada	2003-2009
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Asistent Medical, IMSP Institutul Oncologic
<i>Tipul activității</i>	Medicină
Perioada	1998-2004
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, facultatea Medicină Generală;
<i>Tipul activității</i>	Medicină
Educație și formare	
Perioada	2013-2022
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Doctorat 321.20 Hematologie
<i>Discipline principale studiate</i>	◆ Hematologie
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	USMF “Nicolae Testemițanu”
Perioada	2007-2009
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Secundariat clinic diploma nr.059
<i>Discipline principale studiate</i>	• Hematologie
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	USMF “Nicolae Testemițanu”
Perioada	2004-2007
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Rezidențiat, diploma AL nr. 002681 din 31.10.2007
<i>Discipline principale studiate</i>	◆ Medicina de familie
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	USMF "Nicolae Testemițanu"
Perioada	1998-2004
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Student, diploma ASM nr 000239 din 26.04.2004
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	USMF "Nicolae Testemițanu", facultatea Medicină Generală
Alte formări/instruiri	◆ Educație profesională continuă:
2021	✓ Diagnosticul diferențial și tratamentul anemiilor.
2020	✓ Probleme actuale în hematologie
2015	✓ Diagnosticul diferențial al limfadenopatiilor și splenomegaliilor.
2015	✓ Probleme actuale în hematologie.
2013	✓ Diagnosticul diferențial al anemiilor.
2012	✓ Diagnosticul diferențial al limfadenopatiilor și splenomegaliilor.
Aptitudini și competențe personale	

Limba maternă Română

Autoevaluare

Nivel european (*)

Rusa

Engleza

Franceza

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
C2	B2	B1	B1	C1
B2	B2	B2	B2	B2

(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine

Competențe și aptitudini PC

Competențe organizaționale/
manageriale

Informații suplimentare

Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point; Internet

- ◆ Punctualitate
- ◆ Spirit de echipă
- ◆ Planificare

Căsătorită, 2 copii.

Permis de conducere - Categoria B

Persoane de referință:

- Robu Maria, dr.șt.med., conf. universitar,
tel. mob. (+373) 069023009