

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE MEDICINĂ INTERNĂ

PESCARU MONICA



TEZĂ DE DOCTORAT

FACTORI PREDICTIVI AI SUPRAVIEȚUIRII ÎN STADIILE
PRECOCE ȘI AVANSATE ÎN LIMFOAMELE HODGKIN

REZUMAT

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. IONIȚĂ HORTENSIA

Timișoara
2021

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VI
Lista abrevierilor.....	VII
Indexul figurilor.....	IX
Indexul tabelor.....	XI
Mulțumiri	XIV
INTRODUCERE.....	XV
PARTEA GENERALĂ - PROGNOSTICUL LIMFOMULUI HODGKIN.....	1
1.1. Generalități – Introducere	1
2.1. Patogeneza	1
2.1.1 Infecția cu virusul Epstein-Barr	1
2.1.2 Istoricul familial	2
2.1.3 Infecția cu HIV	2
2.1.4 Posibili factori de risc	2
2.1.5 Tutunul	3
2.1.6 Factori de risc necunoscuți	3
2.2. Simptomatologie.....	4
2.3. Diagnosticul.....	5
2.4. Stadializarea limfomului Hodgkin.....	5
2.5. Factorii de prognostic	8
2.5.1 Extinderea bolii și povara tumorală	8
2.5.2 Vârsta	8
2.5.3 Sexul	9
2.5.4 Simptome B.....	10
2.5.5 Anemie	10
2.5.6 Leucocitele	10
2.5.7 Albumina	11
2.5.8 Rata de sedimentare a hematiilor	11
2.5.9 Beta2-microglobulina	11
2.5.10 Factori bioumorali: IL-10, IL-6, sCD30, TNF, TARC	12
2.5.11 Relevanța prognostică a caracteristicilor celulelor HRS	13
2.5.11 Relevanța prognostică a caracteristicilor celulelor HRS	13
2.5.13 ADN circulant de origine celulară și virală (EBV)	13
2.5.14 Contextul genetic.....	14
2.6 Scoruri de prognostic	15
2.7. Diagnosticul diferențial al LH	15
2.8. Complicațiile LH	15

2.8.1 Complicații cardiace.....	16
2.8.2 Patologia pulmonară.....	16
2.8.3 Cancerele secundare.....	16
2.8.4 Infertilitatea.....	17
2.8.5 Complicațiile infecțioase.....	17
2.8.7 Alte complicații.....	18
2.9. Evoluția LH.....	18
2.10. Tratamentul.....	18
2.10.1 Radioterapia.....	20
2.10.2 Chimioterapia de inducție.....	22
2.10.3 Chimioterapia de Salvare.....	23
2.10.4 Transplantul de celule stem hematopoietice.....	23
2.10.5 Chimioterapie mieloablativă.....	23
2.10.6 Tratamentul bolii în stadiu incipient cu risc scăzut.....	24
2.10.7 Tratamentul bolii în stadiu incipient cu factori de prognostic nefavorabili.....	25
2.10.8 Tratamentul bolilor avansate.....	26
2.10.9 Tratamentul bolii refractare sau recidivelor.....	27
2.11. Evaluarea răspunsului la tratament.....	29
PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE.....	32
3.1. Premisele studiului.....	32
3.2. Obiectivele studiului.....	32
3.3. Material și metodă.....	33
3.3.1. Materialul de studiu.....	33
3.3.2. Metodologia de studiu.....	33
3.3.3. Protocolul de studiu.....	35
3.4. Rezultate.....	37
3.4.1. Analiza parametrilor antropometrici, hematologici, biochimici a pacienților incluși în studiu.....	37
3.4.2 Analiza tratamentului aplicat, a răspunsului la tratament și a complicațiilor apărute.....	59
3.4.3 Evalurea parametrilor antropometrici, hematologici, biochimici și a tratamentului efectuat ca factori de prognostic negativ ai supraviețuirii pacienților.....	90
3.4.4 Evaluarea supraviețuirii globale în funcție de tipul tratamentului efectuat.....	96
DISCUȚII.....	99
CONCLUZII.....	104
BIBLIOGRAFIE.....	109
ANEXE.....	I

REZUMAT

În ultimele decenii, prognosticul limfomului Hodgkin (LH) a fost îmbunătățit semnificativ prin introducerea unor noi scheme chimioterapice administrate în funcție de clasa de risc în care se încadrează pacientul. Identificarea factorilor de risc este esențială pentru orientarea tratamentului pe parcursul bolii. Atât factorii clinici cât și cei biologici au fost implicați în prognosticul LH și sunt adesea utilizați în scorurile prognostice pentru a discrimina grupurile de risc. Pentru a preveni sub- sau supra-tratamentul, pacienții sunt, de obicei, repartizați într-unul din cele trei grupuri de risc pentru tratamentul de primă linie, bazate exclusiv pe factori de risc clinici (1).

Tratamentul limfomului Hodgkin (LH) a progresat mult în ultimii ani. Ratele de vindecare se întâlnesc la 80-90% dintre pacienți, iar LH se numără printre bolile neoplazice care au cel mai bun rezultat pe termen lung după tratamentul chimioterapic. Cu toate acestea, 15-20% dintre pacienți vor dezvolta rezistență la terapie sau vor prezenta recidivă după tratament, de regulă în primii doi ani (1).

O multitudine de factori prognostic sunt disponibili în LH. Factorii tradiționali de prognostic clinic și de laborator reprezintă adesea un marker surogat pentru caracteristicile biologice care adesea nu sunt incluse în evaluarea standard. Nu există un consens actual cu privire la modul de integrare a acestor markeri biologici ca factori de risc clinic prognostic acceptați în scorurile prognostice sau cum să se utilizeze aceste informații pentru a adapta tratamentul. Rămâne o provocare pentru a identifica cei mai buni parametri cu rol în prezicerea prognosticului la un singur pacient și pentru a identifica grupul semnificativ de pacienți pentru care tratamentul standard nu este suficient.

Atât Rețeaua Națională a Cancerului [4], cât și orientările Societății Europene de Medicină Oncologică (ESMO) [5] oferă recomandări atât pentru tratamentul personalizat cât și pentru urmărirea pe termen lung a pacienților tratați cu limfom Hodgkin care sunt în remisiune completă. (4, 5) Cele mai multe recăderi apar în primii 3 ani după terapie, iar limfomul Hodgkin este cauza principală a mortalității în primii 10-15 ani de urmărire. (109) Vizitele de urmărire se recomandă la fiecare 2-4 luni pentru primii 1-2 ani și la fiecare 3-6 luni pentru următorii 3-5 ani.

Examinarea include următoarele [109]:

- Istoric și examen fizic
- Completarea numărului de celule sanguine și modificări ale lactat dehidrogenazei (LDH), ratei de sedimentare a hematiilor (ESR), glucozei și nivelurile de lipide
- Nivelurile hormonului stimulator tiroidian (TSH) (cel puțin o dată pe an, dacă pacientul a avut terapie cu radiații la nivelul gâtului)
- Radiografia toracică sau scanarea CT a toracelui la fiecare 6-12 luni în primii 2-5 ani
- Scanarea CT abdominală și pelviană poate fi adăugată la fiecare 6-12 luni în primii 2-3 ani, mai ales dacă boala a debutat subdiafragmatic

După 5 ani, NCCN recomandă următorul program de supraveghere [4]:

- Istoricul anual și examenul fizic
- Tensiunea arterială anuală
- Managementul agresiv al factorilor de risc cardiovascular

- Revaccinarea pneumococică, meningococică și Haemophilus influenzae după 5-7 ani, dacă pacientul a primit iradiere splenică sau splenectomie
- Vaccinul antigripal anual
- testul de stres / ecocardiograma la intervale de 10 ani după terminarea tratamentului
- ultrasunetele carotide la intervale de 10 ani dacă pacientul a suferit iradiere la nivelul gâtului
- hemoleucograma anual și profilul biochimic
- TSH cel puțin o dată pe an dacă pacientul a suferit o iradiere a gâtului
- Nivelurile bianuale de lipide
- Glicemia
- La pacienții cu risc crescut de apariție a cancerului pulmonar, pot fi luate în considerare scanările cu CT la doze mici
- Pacientele care au primit iradiere toracică trebuie să fie examinate anual cu mamografie, începând cu vârsta de 40 de ani sau 5-8 ani de la radioterapie;

Cu toate acestea, Societatea Americana de Cancer, de asemenea, recomandă imagistica prin rezonanță magnetică a sânului (RMN) pentru pacienții care au primit radioterapie mediastinală cu vârste cuprinse între 10 și 30 de ani (110)

Utilizarea scanărilor PET pentru supraveghere la pacienții cu remisiune completă nu este în mod special încurajată de NCCN, datorită posibilității unor rezultate false pozitive.

Afectarea pulmonară poate rezulta din iradierea în manta sau post chimioterapie ABVD. Testele inițiale și evaluarea ulterioară cu testele funcției pulmonare sunt recomandate. Cel mai bun parametru de urmărit este capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon.

Obiectivele vizibile în urmărirea supraviețuitorilor de limfom Hodgkin includ următoarele (111):

- Identificarea în timp a cancerelor secundare
- Trebuie luat în considerare sepsisul ca o posibilă cauză de febră la un pacient splenectomizat
- Diagnosticarea și tratarea complicațiilor previzibile ale tratamentului cu limfom Hodgkin, cum ar fi arterele coronare, pulmonare sau boala tiroidiană

Lucrarea este constituită dintr-o parte generală care realizează o sinteză a cunoștințelor actuale privind limfomul Hodgkin. Sunt abordate aspecte de patogenезă, diagnostic tratament și răspunsul acestor pacienți la tratament precum și urmărirea evoluției acestorav în timp.

Scopul acestei teze este de a identifica factorii de prognostic pe baza cărora să putem prezice și monitoriza evoluția pacientului diagnosticat cu limfom Hodgkin și modalitățile optime de tratament.

De-a lungul anilor au fost identificați numeroși factori de prognostic, unii dintre aceștia pierzându-și în timp utilitatea, dar au apărut alții noi odată cu dezvoltarea tehnologiei medicale.

Factorii de prognostic oferă informații utile, astfel încât pacientul să poată beneficia de o terapie țintită.

În partea specială după descrierea obiectivelor lucrării și a metodologiei abordate sunt prezentate rezultatele obținute pe lotul de studiu. Lucrarea se încheie cu capitolele de discuții și concluzii

O multitudine de factori prognostici sunt disponibili în LH. Evaluarea acestora încă de la începutul bolii este importantă pentru a încadra pacienții în diferite categorii de risc și pentru a adapta tratamentul acestora în vederea obținerii unui răspuns cât mai favorabil. În studiul nostru am evaluat ca factori de risc cu prognostic negativ: parametrii antropometrici ca vârsta și sexul, parametrii hematologici și biochimici, extinderea bolii, afectarea extraganglionară, prezenta maselor tumorale, stadiul bolii, prezența simptomelor tip B.

Un factor deosebit de important este vârsta. Ea are un impact asupra prognosticului în cel puțin două moduri: pe de o parte, este asociată intrinsec cu biologia LH și, pe de altă parte, vârsta înaintată este adesea asociată cu co-morbidități și tolerabilitate redusă a regimurilor chimioterapice utilizate la pacienții mai tineri. Epidemiologia LH se caracterizează printr-o distribuție bimodală pe vârste. În urma vârfului de la vârsta de 20 de ani a adulților tineri, există o a doua creștere a incidenței, în special la bărbați, după vârsta de 50-55 de ani. În comparație cu alte boli hematologice neoplazice, care de obicei stabilesc cut-off-ul pentru a defini pacienții vârstnici la 60 de ani, cut-off-ul în cazul LH este deplasat spre o vârstă mai mică. În Scorul Internațional de Prognostic pentru pacienții cu boală în stadiu avansat, vârsta este coborâtă la 45 de ani, EORTC consideră vârsta la mai mult de 50 de ani ca factor de risc pentru pacienții cu boală în stadiu limitat. Vârsta mai înaintată se asociază cu o frecvență mai mare a histotipului celularității mixte și a prezenței EBV în celulele neoplazice, comparativ cu pacienții mai tineri.(18) Asocierea EBV pare a fi un factor de prognostic negativ la pacienții vârstnici.(19-21) Se presupune că pierderea controlului imunologic al celulelor infectate cu EBV ar putea contribui la dezvoltarea LH asociată cu EBV la vârstnici. Îmbătrânirea sistemului imunitar (imunosenescența) se caracterizează prin funcția redusă a răspunsului imun adaptiv care include funcția celulelor T și B. Nu s-a stabilit sigur încă faptul că imunosenescența este un mecanism în patogeniza LH la vârstnici și dacă aceasta contribuie la efectul negativ asupra prognosticului.

Extinderea bolii și povara tumorală este cea mai importantă caracteristică a bolii, care este folosită pentru a stratifica strategiile de tratament. (11) În boala în stadiu limitat, prezența unei mase voluminoase detectată pe radiografia mediastinală sau CT la stadializare este considerată un predictor negativ al răspunsului la tratament. (12) În schimb, în stadiul avansat al bolii, prezența unei tumori voluminoase nu este un factor de risc în scorul internațional de prognostic (IPS) pentru LH.(13) Deoarece măsurarea volumului este limitată la masa unică cea mai mare, ar putea subestima sarcina totală tumorală la pacienții cu boală difuză. Metodele mai noi de măsurare a sarcinii tumorale pot da o estimare mai precisă a volumului tumorii. (14-15) Complexitatea evaluării tuturor leziunilor în orice secțiune de scanare cu scăderea structurilor normale care sunt prezente în țesutul tumoral și aproximarea implicării măduvei osoase a limitat o aplicare mai largă a acestui tip de evaluare.

Răspândirea LH dincolo de micromediul său de ganglioni limfatici la organele extralimfatice este asociată cu un rezultat inferior. În stadiul limitat, afectarea unui sit extranodal este definită ca un factor de risc de către sistemul de notare GSHG. La pacienții cu boală în stadiu avansat, afectarea difuză a organelor în stadiul IV este un factor de risc independent în IPS.(16-17). În studiul nostru afectarea extraganglionară și prezenta maselor tumorale mari se corelează cu un răspuns nefavorabil la tratament chiar dacă nu există o semnificație statistică decât în cazul răspunsului la cea de-a treia linie de tratament.

Terapia LH la vârstnici este adesea complicată de efectele secundare toxice ale chimioterapiei. Tratamentul standard cu ABVD nu este adesea recomandat pacienților cu vârsta de peste 70 de ani. Bleomicina determină o frecvență crescută a toxicității pulmonare. Într-un raport recent, incidența toxicității pulmonare cu bleomicină a fost de 32%, cu o mortalitate de 25 %.(22) Nici regimul BEACOPP în doze mari nu este recomandat pacienților cu LH în stadii avansate la vârste de peste 60 de ani.(23) S-a constatat în aceste situații o creștere a mortalității cu până la 13,3% .(24) Terapia pacienților vârstnici cu LH rămâne o provocare și încă lipsește un regim eficient cu profiluri de toxicitate acceptabile. Disponibilitatea anticorpilor monoclonali ca Brentuximab, poate reprezenta un pas major. În studiul nostru nu s-a evidențiat o corelație semnificativă statistic între vârsta și răspunsul la tratament, probabil și datorită faptului că media de vârstă a pacienților din studiul nostru este sub 42 de ani.

Prezentul studiu este un studiu prospectiv-retrospectiv în care au fost incluși pacienți diagnosticați cu limfom Hodgkin în perioada ianuarie 2014 - decembrie 2017 pe baza parametrilor clinici, biologici, imunohistochimici și de răspuns terapeutic, cu valoare prognostică dovedită.

Obiectivele principale urmărite în această lucrare au fost :

1. Identificarea factorilor prognostici
2. Urmărirea evoluției clinice și a răspunsului la tratament în limfomul Hodgkin, corelate cu factorii de prognostic, clinici și biologici.
3. Compararea evoluției pacienților în funcție de tratamentul aplicat

În vederea îndeplinirii obiectivelor propuse am analizat următorii factori:

- a) parametrii clinici (sex, vârsta, prezența semnelor B de boală, stadiul bolii, numărul de determinări ganglionare/ extraganglionare)
- b) parametrii hematologici: (valoarea hemoglobinei, a numărului de leucocite, a numărului de trombocite, formula leucocitară)
- c) parametrii biologici (VSH, LDH, proteina C reactivă, valoarea beta 2 microglobulina, nivelul fibrinogenului, albuminei, proteinelor totale, imunoglobulinelor)

Bazându-ne pe rezultatele obținute am evaluat supraviețuirea pacienților cu limfom Hodgkin și mijloacele terapeutice adecvate. Evoluția diferită a pacienților cu limfom Hodgkin aflați în același stadiu clinic, se datorează în principal caracteristicilor organismului gazdă, momentului diagnosticului și perioadei scurse de la debutul bolii și până în momentul diagnosticului.

Aprecierea cât mai realistă a prognosticului unui pacient în momentul stabilirii diagnosticului, reprezintă premisa unei abordări terapeutice optime.

În studiu au fost incluși 71 de pacienți diagnosticați cu limfom Hodgkin în perioada ianuarie 2014 - decembrie 2017, în Clinica de Hematologie a Spitalului Clinic Municipal Timișoara. Studiul fiind unul prospectiv-retrospectiv, au fost incluși pacienți diagnosticați anterior începerii studiului și care s-au prezentat pentru control, precum și pacienți care s-au prezentat pentru prima dată în Clinica de Hematologie a Spitalului Clinic Municipal de

Urgență Timișoara pe perioada realizării studiului. Toți pacienții incluși în studiu și-au exprimat acordul în acest sens.

Pentru realizarea studiului au fost analizate foile de observație ale pacienților internați în Clinica de Hematologie a Spitalului Clinic Municipal constituindu-se astfel lotul de pacienți incluși în studiu. Toate datele au fost înregistrate în format electronic într-un tabel alcătuit în programul Excel din Microsoft Office 2010. Apoi datele au fost transferate în programul SPSS20.0 în vederea prelucrării statistice.

Au fost urmăriți parametri clinici, biochimici, hematologici, imunohistochimici și imagistici pentru fiecare pacient după cum urmează:

- evaluare clinică (statusul de performanță, prezența determinării ganglionare / extraganglionare, a hepatosplenomegaliei)
- evaluare biochimică (VSH, LDH, proteina C reactivă, nivelul beta 2 microglobulina)
- evaluare hematologică (nivelul hemoglobinei, numărul de leucocite, procentul de limfocite, numărul de trombocite)
- evaluarea imunohistochimică (fenotipul celulei proliferante)
- evaluare imagistică

Diagnosticul de limfom Hodgkin s-a stabilit după parcurgerea mai multor etape:

1. Examenul clinic
2. Diagnosticul paraclinic inclusiv examenul histopatologic, imunohistochimic și imunofenotipic
3. Diagnosticul imagistic
4. Evidențierea complicațiilor

❖ **Examenul clinic:** s-a efectuat la prezentarea pacientului în clinica de Hematologie și ulterior la toate internările. A constat în examinarea tuturor ariilor ganglionare (occipitale, retro- și preauriculare, submentoniere, submandibulare, laterocervicale, supraclaviculare, axilare, epitroheene, inghinale și poplitee) și descrierea caracterelor adenopatiilor. De asemenea s-a apreciat și prezența organomegaliei (dimensiunile ficatului și splinei). Examinarea directă a țesutului limfoid orofaringeal (inel Waldayer) și/sau prin laringoscopie indirectă. Evidențierea semnelor clinice care sugerează prezența unor mase tumorale mari (mediastinale; abdominale), precum și prezența determinărilor extraganglionare (glande salivare, cutanate, digestive, orbită, tiroidă, etc). În cadrul examenului clinic s-a evaluat și statusul de performanță clinică, important în stabilirea prognosticului și alegerea conduitei terapeutice și care ilustrează relația gazdă - tumoră.

❖ **Diagnosticul paraclinic inclusiv examenul histopatologic, imunohistochimic și imunofenotipic**

După stabilirea diagnosticului și includerea în studiu analiza lotului a continuat cu:

❖ **Tratamentul aplicat**

- ❖ **Răspunsul la tratament (răspuns complet, răspuns parțial, non-responderi)**
- ❖ **Supraviețuire globală**

Datele au fost colectate din foile de observație pentru fiecare pacient fiind urmărit parametrii antropometrici, stadiul bolii, evenimentele adverse apărute, tipul de tratament efectuat și răspunsul la tratament. Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu programul SPSS20.0. Pentru statistica descriptivă rezultatele au fost exprimate în procente și valori absolute. Pentru identificarea factorilor de prognostic în cadrul lotului s-au efectuat analize de regresie liniară. Pentru analiza curbei de supraviețuire în cele 2 grupuri s-a utilizat analiza Kaplan Meyer.

În concluzie, tratamentul în Limfomul Hodgkin se ghidează după factorii tradiționali de prognostic clinic și de laborator care reprezintă adesea un marker surrogat pentru caracteristicile biologice care adesea nu sunt incluse în evaluarea standard. Nu există un consens actual cu privire la modul de integrare a acestor markeri biologici ca factori de risc clinic prognostic acceptați în scorurile prognostice sau cum să se utilizeze aceste informații pentru a adapta tratamentul.

În concluzie:

- ✓ În studiul nostru au fost incluși 71 de pacienți cu o predominanță a sexului masculin, iar ca grupe de vârstă 45% sunt cuprinși în grupele de vârstă de 20-29 ani respectiv 30-39 de ani, următorul vârf de debut fiind în grupa de vârstă de 60-70 ani (19,7%). Majoritatea pacienților provin din mediul urban 70,4%, iar restul de 29,6% din mediul rural.
- ✓ Forma histologică predominant este reprezentată de scleroza nodulară întâlnită la 54,9% din pacienți urmată de forma cu celularitate mixtă întâlnită la 39,4% din pacienți, forma cu predominanță limfocitară fiind întâlnită la 5,6% din pacienți.
- ✓ În momentul diagnosticului 39,4% din pacienți prezentau afectare extraganglionară, iar 26,8% din pacienți prezintă "bulky disease".
- ✓ Ca parametri hematologici 63,4% din pacienți prezintă valori normale ale leucocitelor, 9,9% prezintă valori ale leucocitelor sub 4000, iar restul de 26,8% peste 10000/mm³.
- ✓ 60,6% din pacienți prezintă valori ale limfocitelor cuprinse între 1000-3000/mm³, 16,9% sub 600/mm³, 14,1% între 600 -1000/mm³ și 8,5% peste 3000/mm³.
- ✓ 53,5% din pacienți prezintă valori ale monocitelor sub 1000/mm³, 28,2% între 1000 - 1500/mm³, iar 18,3% peste 1500/mm³.
- ✓ 62% din pacienți prezintă valori ale eozinofilelor sub 500/mm³, 26,8% între 500 - 1000/mm³ și 11,3% prezintă valori ale eozinofilelor peste 1000/mm³.
- ✓ Majoritatea pacienților (81,7%) prezintă valori ale trombocitelor în limite normale în momentul diagnosticului.
- ✓ Dintre cei 71 de pacienți 26,8% prezintă valori ale hemoglobinei sub 10,5mg/dl, 39,4% prezintă valori între 10,5 și 13mg/dl și 33,8% prezintă valori ale hemoglobinei de peste 13mg/dl.

- ✓ Ca markeri inflamatori 40,8% din pacienți prezintă valori mai mari de 50mm/h ale VSH-ului în momentul diagnosticului, 49,3% din pacienți prezintă valori crescute ale fibrinogenului, 23,9% din pacienți prezintă valori crescute ale fosfatazei alcaline, 84,5% din pacienți prezintă valori crescute ale LDH-ului.
- ✓ Valori crescute ale acidului uric au fost prezente la 45,1% din pacienți, 56,3% din pacienți prezintă valori ale Ki67 de sub 50%.
- ✓ 66,2% din pacienți prezintă valori ale albuminei serice sub 3,5g/dl, 23,9% prezintă valori cuprinse între 3,5-5g/dl, iar 9,9% prezintă valori mai mari de 5g/dl.
- ✓ 16,9% din pacienți prezentau mastocite atipice în momentul diagnosticului.
- ✓ Majoritatea pacienților (70,4%) au urmat ca tratament de primă linie regimul ABVD 6 cicluri, 14,1% au urmat regimul ABVD 3 cicluri asociat cu radioterapie, 12,7% au urmat regimul BEACOPP escaladat și doar 2,8% regimul BEACOPP. După prima linie de tratament 36,6% din pacienți au intrat în remisiune completă, 21,1% au intrat în remisiune parțială, 18,3% din pacienți prezintă boală progresivă, 19,7% dintre pacienți prezintă recădere și 4,2% decedează.
- ✓ Au urmat linia a doua de tratament doar 36 de pacienți din cei 71, reprezentând 50,7% din total. Dintre cei 36, 13 au urmat regimul BEACOPP escaladat, 9 au urmat regimul BEACOPP, 8 pacienți au urmat regimul IGEV și 6 au urmat regimul ESHAP. Dintre cei 36 de pacienți care au urmat linia a doua de tratament, 9 au intrat în remisiune completă, 5 în remisiune parțială, 3 pacienți au prezentat boală progresivă, 9 recădere, iar 10 au decedat.
- ✓ Doar 15 pacienți au urmat tratament de linia a treia, 13 urmând regimul Brentuximab Vedotin și doar 2 regimul ESHAP. Dintre cei 15 pacienți care au urmat tratamentul de linia a treia 6 au intrat în remisiune completă, 2 în remisiune parțială, și 7 au decedat.
- ✓ În ceea ce privește statusul pacientului la sfârșitul studiului dintre cei 71 de pacienți incluși în studiu 29 de pacienți (40,8%) au decedat.
- ✓ În momentul diagnosticului majoritatea pacienților erau în stadiul III și IV de boală (19,7% respective 46,5%), doar 8,5% au fost în stadiul I, iar 25,4% în stadiul II.
- ✓ 70,4% din pacienți prezintă simptome constituționale de tip B în momentul diagnosticului, și doar 29,6% prezintă simptome de tip A, 85,9% dintre pacienți prezintă ganglioni cervicali la diagnosticare, 50,7% dintre pacienți prezintă ganglion toracali, iar ganglionii abdominali sunt prezenți la 46,5% din pacienți. 28,2% dintre pacienți prezintă ganglion pelvien în momentul diagnosticului.
- ✓ Din punct de vedere al complicațiilor în limfomul Hodgkin întâlnim două tipuri de complicații și anume complicații date de boală și complicații date de tratament. Printre complicațiile determinate de boală amintim sindromul obstructiv de vena cava superioară, pleurezia, infecția, hiperuricemia, anemia, sindromul de compresie medulară, simptome sistemice. Totuși doar 15,5% din pacienții cu limfom Hodgkin prezintă complicații ale bolii.
- ✓ Dintre complicațiile datorate tratamentului amintim sindromul emetic, neuropatia periferică, alopecia, complicații cardiovasculare, pulmonare, digestive, apariția celei

de-a doua neoplazii. Totuși complicațiile determinate de tratament apar la 12,7% din pacienți.

- ✓ În cadrul studiului am identificat ca factori de prognostic negativ cu semnificație statistică pentru supraviețuire: vârsta, localizarea extraganglionară, prezența bulky disease, limfocitele, trombocite, VSH, fibrinogen, albumina serică, tratamentul de primă linie, răspunsul la linia întâi de tratament, răspunsul la linia a doua de tratament, prezența ganglionilor pelvieni și a sindromului emetic, stadiul bolii și absența complicațiilor în urma tratamentului.
- ✓ Evaluând supraviețuirea globală în urma celor trei linii de tratament cu diferite regimuri terapeutice am constatat că toți pacienții incluși în studiu au urmat prima linie de tratament cu diferite regimuri terapeutice. Media de supraviețuire este de 28,333 luni, cea mai mare durată de supraviețuire observându-se la pacienții care au urmat regimul ABVD 3 cicluri+radioterapie, urmată de ABVD 6 cicluri.
- ✓ Pacienții care prezintă recăderi sau boală progresivă sunt incluși în cea de-a doua linie de tratament. În urma administrării acestor regimuri terapeutice media de supraviețuire a acestor pacienți este de 35,578 luni, cea mai mare durată de supraviețuire având-o pacienții care urmează regimul terapeutic cu IGEV și anume 41,250 luni, urmată de regimul BEACOPP escaladat cu 34,371 luni.
- ✓ La pacienții incluși în linia a treia de tratament media de supraviețuire este de 40 de luni, cu o medie mai mare de aproximativ 43 de luni la pacienți care au urmat regimul Brentuximab Vedotin.

Deși în continuare sunt studiați o serie de factori care pot influența răspunsul la tratament și supraviețuirea acestor pacienți, rămâne o provocare pentru a identifica cei mai buni parametri cu rol în prezicerea prognosticului la un singur pacient și pentru a identifica grupul semnificativ de pacienți pentru care tratamentul standard nu este suficient.