

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

***STRATEGII TERAPEUTICE ÎN LIMFOAMELE
MALIGNNE NON HODGKIN LA COPII ȘI TINERI –
CORELAȚII ÎNTRE ASPECTELE CLINICE,
HISTOPATOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE***

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător doctorat:

PROF. DR. GHERGHINA IOAN

Student doctorand:

LOVIN (CRĂESCU) MIHAELA

2019

Introducere, motivația lucrării

Limfomul non Hodgkin (LNH) constituie una dintre cele mai complexe probleme ale oncohematologiei contemporane, constituind 10% din totalul cancerelor la copii și tineri, iar în Canada, este considerat al cincilea cel mai frecvent neoplasm în rândul pacienților de sex masculin și al șaselea ca frecvență în rândul pacienților de gen feminin. Posibilitatea dezvoltării unui neoplasm limfoid în timpul vieții este de 1 la 44 la bărbați și de 1 la 51 la pacienții de gen feminin. [6, 37, 152] Sunt tumori ale sistemului imunitar [celule limfoide B, T, natural Killer (NK) sau histiocite], având trăsături clinice, histopatologice, imunohistochimice și prognostic diferit. Subtipurile de limfoame sunt foarte variate, putând afecta orice structură (țesut sau organ).

Scopul studiului constă în:

- Stabilirea subgrupelor de vârstă cel mai frecvent afectate de această neoplazie;
- Stabilirea stadiului cel mai frecvent în care se prezintă pacienții, precum și modalitatea frecventă de debut a bolii;
- Stabilirea subtipului histopatologic cel mai frecvent întâlnit;
- Stabilirea celor mai frecvente comorbidități în lotul studiat;
- Evidențierea complicațiilor acute și tardive survenite în cadrul acestei neoplazii;
- Identificarea parametrilor clinici și histofenotipici cu valoare prognostică;
- Identificarea unor parametri favorabili și nefavorabili în cadrul LNH;
- Dinamica aspectelor clinicobiologice, histofenotipice precum și răspunsul la tratament în funcție de schemele aplicate;
- Verificarea concordanței cu datele din literatură.

Motivația alegerii temei doctorale

- Tema abordată este de actualitate, având în vedere că în literatura de specialitate sunt puține studii în România.
- Creșterea incidenței limfoamelor non Hodgkin în ultimele două decenii la pacienții pediatrici, adolescenți și tineri.

Obiective

- Interpretarea datelor generale ale pacienților după un algoritm de diagnostic, care include parametrii clinici, biologici, examenul histopatologic (EHP) și imunohistochimic (IHC);
- Interpretarea semnelor și simptomelor pacienților în momentul diagnosticării LNH;
- Identificarea unor corelații clinice, histopatologice (HP), IHC, care să permită un diagnostic cât mai precoce; evidențierea particularităților lotului analizat din punct de vedere HP, IHC.
- Utilizarea markerilor IHC precum și corelarea acestora cu aspectele clinice și morfologice;
- Evaluarea răspunsului terapeutic;
- Stabilirea complicațiilor frecvent apărute post terapie instituită;
- Evidențierea factorilor de prognostic, analizând caractere clinice, IHC;
- Elaborarea unui protocol de supraveghere al pacienților cu LNH ce poate fi aplicat în condițiile actuale ale sistemului nostru.

Material metodă

Prezenta teză de doctorat, intitulată “Strategii terapeutice în limfoamele maligne non hodgkin la copii și tineri - corelații între aspectele clinice, histopatologice și imunohistochimice” este un studiu de tip longitudinal, care se desfășoară pe o perioadă de 16 ani, cu o componentă retrospectivă, în care am analizat pacienții internați în perioada ianuarie 2000 – octombrie 2013 și o componentă prospectivă, perioada noiembrie 2013, decembrie 2016. Studiul fost realizat pe un număr total de 136 pacienți pediatrici, adolescenți și tineri, cu vârste cuprinse între 1 și 35 de ani, diagnosticați cu diferite subtipuri de LNH, care au fost internați pe secția de Oncopediatrie și Hematologie din cadrul Institutului Oncologic “Prof. Dr. Al. Trestioreanu”, din București.

Anterior începerii prezentului studiu, pacienții au fost informați, aceștia sau tutorii lor legali, dându-și acordul cu privire la utilizarea datelor.

Sursa de documentare fost foaia de observație (FO) clinică, din care s-a înregistrat: vârstă la diagnostic, genul/sexul, mediul de proveniență, forma de prezentare, interval de timp ce a trecut de la debutul simptomatologiei și până la prezentarea la medic, simptome clinice de debut, stadializare, tratament inițiat și evoluție post terapie.

Criteriile de includere s-au bazat pe demonstrarea subtipurii histopatologice, precum și vârsta la diagnostic, care a fost până în 35 ani. Informațiile obținute au fost introduse într-o bază de date și prelucrate statistic.

Protocolul de studiu

Sursa de documentare a fost foaia de observație clinică. Din foile de observație ale pacienților s-au înregistrat: caracteristicile demografice, evoluția parametrilor clinici și paraclinici, conform machetei generale de înregistrare a datelor, evidențiată în tabelul 10.2.

Tabelul 10.2 Macheta generală de înregistrare a datelor

Parametri analizați
• caracteristici demografice: vârstă, gen, mediul de proveniență
• rezultate ale investigației de laborator
• diagnostic histopatologic de certitudine +/- imunohistochimic
• număr de zile de la debut (al simptomatologiei la prezentare)
• forma de prezentare și tip de celule implicate
• simptome clinice de debut
• stadializare
• date imagistice – IRM/CT (dimensiune tumorală, invazia, extensia și compresia elementelor nervoase)
• atitudinea terapeutică adoptată
• monitorizarea până la externare
• urmărirea la distanță în termeni de recidivă și supraviețuire

Informațiile obținute au constituit baza de date ce a fost stocată într-un fișier Excel și au fost prelucrate statistic utilizând softurile *SPSS* și *Tibco Statistica V13*. S-a utilizat, ca metodă de analiză statistic *multivariată*, cea de tip *Principal Component Analysis (PCA)* și de tip *Cluster Analysis*. Valoarea coeficientului de încredere *p-value* a fost considerată a fi egală cu 0.05. Variabilele de tip cantitativ au fost analizate din punct de vedere al tipului de distribuție, utilizând testul *Kolmogorov Smirnov* (pentru $p < 0.05$). Au fost analizați unii parametri ai tendinței centrale, respectiv media și mediana, precum și unii parametri de dispersie – deviația standard, minim și maxim.

Având în vedere că expresia multora dintre parametrii investigați este dependentă de vârstă, pentru o analiză pertinentă, lotul de studiu a fost împărțit în trei grupuri, pe intervale de vârste ale subiecților, astfel: grupul pacienților pediatrici (copii cu vârste cuprinse între 1-15 ani), grupul pacienților adolescenți (cu vârste cuprinse între 16-20 ani) și grupul

pacienților tineri, cu vârste cuprinse între 21-35 ani. Cele trei grupuri au fost analizate individual și comparativ. S-au realizat comparații statistice utilizând testul T student și testul mediane pentru variabilele cantitative gaussiene/negaussiene. A fost utilizat testul Chi² sau testul Fisher pentru variabilele calitative în funcție de aspectele întâlnite.

Structura tezei

Lucrarea de față cuprinde un număr de 188 pagini și este structurată în două părți.

I. PARTEA GENERALĂ

Este partea teoretică și cuprinde date privind stadiul actual al cunoașterii, fiind structurată în **9 capitole**:

Capitolul 1 -Incidența, epidemiologia și etiopatogenia LNH la copii și tineri, în care am trecut în revista importante aspecte legate de zonele endemice, principalele condiții, infecții și virusuri incriminate de apariția acestei patologii.

Capitolul 2- Clasificarea și stadiul LNH, în care am evidențiat principalele clasificări utilizate de-a lungul timpului și stadializarea LNH.

Capitolul 3. Simptomatologia pacienților pediatrici, adolescenți și tineri cu LNH. Aici am descris principalele simptome ale pacienților în funcție de subtipul analizat.

Capitolul 4 - Subtipuri histopatologice de LNH la copii și tineri, în care sunt descrise principalele subtipuri de limfoame care apar cu predilecție la pacienții până în 35 ani, precum și corelațiile clinice, histopatologice și imunohistochimice care apar la aceste subtipuri histopatologice.

Capitolul 5 - Conduita terapeutică pentru pacienții cu LNH, în care am descris tratamentul aplicat pacienților pediatrici, adolescenți și tineri cu această patologie; Rolul chimioterapiei și regimuri utilizate; Rolul chirurgiei în LNH; Rolul radioterapiei în LNH; Rolul transplantului în LNH și rolul imunoterapiei în LNH.

Capitolul 6 - Complicațiile pacienților cu LNH, în care am descris atât complicațiile acute cât și pe cele tardive/cronice.

Capitolul 7 - Evaluarea post terapeutică a pacienților cu LNH. Aici am descris evaluarea răspunsului terapeutic pentru pacienții aflați în stadiul I-II de boală, a celor aflați în stadiul de boală III-IV precum și urmărirea oncologică la finalul tratamentului a acestor pacienți.

Capitolul 8- Factori prognostici în LNH. Aici am trecut în revista principalii factori prognostici, funcție de care bolnavii sunt împărțiți în subgrupe de risc și principalele valori biologice modificate cu importantă valoare prognostică.

Capitolul 9 - Supraviețuirea pacienților cu LNH, unde am evidențiat supraviețuire raportată la gradul limfomului și în funcție de categoria de risc. Supraviețuirea în cazul cancerului la pacienții pediatrici și adolescenți a crescut semnificativ, însă, există loc pentru îmbunătățirea datelor. (112, 200, 206).

II. PARTEA SPECIALĂ. CERCETARE PERSONALĂ

Aici sunt prezentate material și metodă de lucru, studii efectuate, rezultate, observații personale, discuția rezultatelor, concluziile și bibliografia.

Capitolul 10. Material și metodă de studiu

10.1 Alcătuirea lotului de studiu

Studiu de tip longitudinal, desfășurat pe o perioadă de 16 ani, cu o componentă retrospectivă (în care am analizat pacienții internați în perioada ianuarie 2000 - octombrie 2013) și o componentă prospectivă (perioada noiembrie 2013 - decembrie 2016) – cuprinzând un număr de 136 pacienți internați în secția de Oncopediatrie și Hematologie din cadrul Institutului Oncologic “Prof. Dr. Al.Trestioreanu” din București, diagnosticați cu LNH cu diverse subtipuri histopatologice.

Criterii de includere

Criteriile de includere s-au bazat pe demonstrarea subtipului histopatologic, precum și pe vârsta la diagnostic (Tabel 10.1) Anterior începerii prezentului studiu, pacienții sau aparținătorii legali ai acestora au fost informați cu privire la studiu și și-au dat acordul cu privire la utilizarea datelor. S-au respectat cerințele de confidențialitate, etică și deontologie profesională. Cercetarea în cauză a respectat reglementările internaționale în domeniu, legislația și regulile de etică ale cercetării științifice, fiind asigurată astfel buna conduită a studiului.

Tabel 10.1 Criterii utilizate în alcătuirea lotului

Criterii de includere	Criterii de excludere
Pacienții internați în Institutul Oncologic” Prof Dr Al. Trestioreanu” din Bucuresti, Secția Oncopediatrie și Hematologie, în perioada: ianuarie 2000- decembrie 2016	Pacienții internați în Institutul Oncologic” Prof Dr Al. Trestioreanu” din Bucuresti, Secția Oncopediatrie și Hematologie, după decembrie 2016
Pacienții cu diagnostic de certitudine anatomopatologic	Pacienții fără un diagnostic de certitudine anatomopatologic.
Pacienții diagnosticați până la vârsta de 35 ani.	Pacienții cu vârste mai mari de 35 ani
Pacienții care s-au prezentat la controalele periodice recomandate și care au avut o perioadă de evaluare postterapeutică mai mare de 6 luni.	Pacienții care nu s-au prezentat la controalele periodice recomandate sau, care au avut o perioadă de evaluare postterapeutică mai mică de 6 luni.

10.2 Protocolul de studiu

Sursa de documentare a fost foaia de observație clinică. Din foile de observație ale pacienților s-au înregistrat: caracteristicile demografice, evoluția parametrilor clinici și paraclinici, conform machetei generale de înregistrare a datelor, evidențiată în tabelul 10.2.

Tabelul 10.2 Macheta generală de înregistrare a datelor; sursa: elaborat autor

Parametri analizați
• caracteristici demografice: vârstă, gen, mediul de proveniență
• rezultate ale investigației de laborator
• diagnostic histopatologic de certitudine +/- imunohistochimic
• număr de zile de la debut (al simptomatologiei la prezentare)
• forma de prezentare și tip de celule implicate
• simptome clinice de debut
• stadializare
• date imagistice – IRM/CT (dimensiune tumorală, invazia, extensia și compresia elementelor nervoase
• atitudinea terapeutică adoptată
• monitorizarea până la externare
• urmărirea la distanță în termeni de recidivă și supraviețuire

Informațiile obținute au constituit baza de date ce a fost stocată într-un fișier Excel și au fost prelucrate statistic utilizând softurile *SPSS* și *Tibco Statistica V13*.

Capitolul 11 Rezultatele studiului

11.1 Considerații demografice

11.1.1 Distribuția LNH după vârsta pacienților

Statistica descriptivă a grupurilor analizate după vârstă este prezentată în tabelul 11.1, iar distribuția subiecților, după vârstă, este reprezentată în histogramele din fig.11.1.

Tabelul 11.1 Caracterizarea statistică a grupurilor după vârsta subiecților

	Nr subiecți	Medie	Mini m	Maxi m	Std.De v.
Total	136	18.73	1	35	9.64
Grup 1 (1-15)	60	9.45	1	15	4.05
Grup 2 (16-20)	16	18.00	16	20	1.51
Grup 3 (21-35)	60	28.20	21	35	4.06

În lotul total, vârstele subiecților s-au situat între 1 și 35 de ani (cu o medie de 18.7 ani). La cei 60 de copii incluși în grupul 1, media de vârstă a fost de 9.45 ani, cu un maxim notabil la vârsta de 12 ani. La grupul 2, media de vârstă s-a situat la 18 ani, fără maxime notabile, iar la grupul 3, media de vârstă a fost 18.20 ani, cu un maxim notabil la 31 de ani. Grupurile au arătat o distribuție mai omogenă comparativ cu lotul întreg, cu o deviație standard de 4 la grupurile 1 și 3 și de 1.51 la grupul 2. Pentru o mai fidelă raportare, s-a decis ca, la rândul lor, grupul pacienților pediatrici și grupul tinerilor să fie divizate pe subgrupe de vârstă conform tabelului 11.2. Distribuția procentuală, după subgrupele de vârste, a subiecților investigați este redată în figura 11.2.

Tabelul 11.2 Distribuția pacienților diagnosticați cu LNH pe subgrupe de vârstă

Grupe de vârstă	Nr pacienți	Cod alocat/subgrupă	Număr pacienți
Copii (1-15 ani)	60	1 (1-5 ani)	12
		2 (6-10 ani)	19
		3 (11-15 ani)	29
Adolescenți (16-20 ani)	16	4	16
Tineri (21-35 ani)	60	5 (21-25 ani)	16
		6 (26-30 ani)	23
		7 (31-35 ani)	21

11.1.2 Distribuția LNH după genul pacienților

După genul subiecților, lotul total de studiu a fost alcătuit din 60 de subiecți de gen feminin (44,12%) și 76 de subiecți de gen masculin (55.88%), rezultând *un sex ratio male:female* de 1.266 (Fig.11.3a). Cei 60 de subiecți de gen feminin s-au repartizat în proporție de 37% în grupul 1-15 ani, 15% în grupul 16-20 ani și 48% în grupul 21-35 ani. În ultimii 35 de ani, populațiile afectate de LNH au fost cu predilecție actualii tineri și copii – și mai puțin adolescenții – fără a se face diferențe semnificative funcție de sex în populațiile cu vârste peste 16 ani. La copiii actuali se constată însă o creșterea a frecvenței LNH în cadrul subiecților de sex masculin (*sex ratio* peste 1.5).

11.1.3 Distribuția LNH după mediul de proveniență al pacienților

Se observă o distribuție total neomogenă între genuri, atât în mediul rural cât și în mediul urban. Totuși, se observă că numărul pacienților de sex masculin este ușor mai mare decât cel al pacienților de sex feminin, atât în mediul rural cât și în mediul urban. Cu un maxim de aproape 50 de pacienți bărbați în mediul urban, numărul pacienților de sex masculin reprezintă 34.56%, în timp ce al celor de sex feminin reprezintă 27.20%. În cazul pacienților din mediul rural, procentual, bărbații reprezintă 21.32%, în timp ce numărul pacientelor este de doar 16.91%.

11.2 Precocitatea diagnosticării LNH în lotul studiat

Analizând influența mediului de proveniență asupra precocității diagnosticării, se constată că diagnosticarea mai rapidă este asociată cu mediul urban, probabil ca urmare a

unor facilități sporite din acest mediul în ceea ce privește educația medicală, accesul la specialiști sau posibilitățile materiale.

Simptomatologia totală de debut, în cazul LNH, este sistematizată în tabelul 11.5.

Tabelul 11.5 Simptomatologia de debut a LNH în funcție de grupele de vârstă

Simptomatologie de debut	Lot total		Grupe de vârstă					
			1-15 ani		16-20 ani		21-35 ani	
	Nr	%	Nr	%	Nr	%	Nr	%
Fatigabilitate	136	100,00	60	100,00	16	100	0	100,00
Simptome de tip B: (febră > 38°C; transpirații nocturne; scădere ponderală >10 kg în ultime 6 luni)	78	57,35	38	63,33	10	62,5	0	50,00
Adenopatii latero-cervicale	59	43,38	30	50,00	7	43,75	2	36,67
Tumoră abdominală	23	16,91	18	30,00	0	0	5	8,33
Hepatomegalie	17	12,50	10	16,67	1	6,25	6	10,00
Splenomegalie	13	9,56	11	18,33	0	0	1	18,33
Hepato-splenomegalie	12	8,82	6	10,00	0	0	3	5,00
Adenopatii axilare	8	5,88	4	6,67	2	12,5	2	3,33
Metastaze osoase	8	5,88	4	6,67	3	18,75	7	11,67
Tumoră mediastinală	7	5,15	3	5,00	3	18,75	1	35,00
Adenopatii inghinale	5	3,68	2	3,33	0	0	3	5,00
Metastaze cerebrale	3	2,21	2	3,33	0	0	3	5,00

Analizând focarul primar în rândul pacienților diagnosticați cu LNH din lotul studiat, se constată că toți pacienții au prezentat fatigabilitate la internare (100%). Pe următoarele două

locuri, ca frecvență, s-au întâlnit, la toate grupele de vârste, simptomele de tip B (frecvențe peste 50%) și adenopatiile latero-cervicale (frecvențe în jur de 40%).

11.3.2 Stadializarea LNH

Din analiza datelor rezultă că cele mai frecvente stadii ale LNH, înregistrate la internare la toți pacienții analizați, indiferent de grupa de vârstă, au fost II A și III B. Observăm o corelație strânsă între stadiile bolii și subgrupele de vârstă. Astfel, dacă la pacienții pediatrici se înregistrează stadii de boală incipientă, pentru grupele de vârstă mari, se înregistrează preponderent stadii avansate de boală.

11.4 Subtipuri histopatologice ale LNH întâlnite în lotul de studiu

În funcție de tipul de celule implicate, un număr de 105 pacienți (77.2%) au prezentat în momentul diagnosticării subtipuri histopatologice de LNH cu celule B. Per total, cea mai mare frecvență este întâlnită la LNH difuz cu celulă mare B (40.44%), fiind urmată de LNH de tip Burkitt (28.67%) și LNH cu celulă T - limfoblastic (15.44%) și anaplazic (7.36%). Această ordine se păstrează și la pacienții adolescenți și tineri. La copii, pe primul loc se situează LNH de tip Burkitt (18.38%), fiind urmat de LNH difuz cu celulă mare B (8.82%) și de LNH cu celulă T – limfoblastic (8.09%) și anaplazic (5.15%).

Se observă existența unei corelații negative între subgrupele de vârstă și prezența BCL 6 (coeficient de corelație -0.4149, $p=0.001$) – i.e. cu cât vârsta pacientului este mai mare, cu atât prezența BCL 6 este mai puțin probabilă, incidența acestuia fiind mai scăzută. În același mod, se observă că între subgrupele de vârstă și prezența BCL 2 există de asemenea o corelație negativă (coeficient de corelație -0.3997, $p=.001$) – i.e. cu cât vârsta pacientului este mai mare, cu atât prezența BCL 2 este mai puțin probabilă, incidența fiind mai scăzută. Între prezența BCL6 și BCL2 se observă existența unei corelații slab pozitive (coeficient de corelație 0.4989, $p=.0001$) – i.e. incidența crescută pentru BCL 6 este în același timp corelată cu prezența pentru BCL 2.

11.5 Atitudinea clinico-terapeutică în momentul diagnosticării

Observăm, că cei mai numeroși dintre pacienți, respectiv 74.26% (101 pacienți) au efectuat biopsie ganglionară în scop diagnostic. În funcție de tratamentul indicat, 37.50 % /51 cazuri au efectuat radioterapie externă (RTE) și un număr de 51 pacienți (25.74%) au

efectuat RT paliativă. Un număr de 4 dintre pacienții analizați (2.94%), nu au urmat nici un protocol terapeutic întrucât indicele de performanță al acestora era depreciat și nu a permis administrarea chimioterapiei, iar cei mai numeroși dintre pacienți au urmat protocol terapeutic R-CHOP (64 de pacienți, 47.06%).

11.6 Investigații paraclinice

Luând în considerare **întregul lot**, valorile hemoglobinei au variat între 5.4-15.6 g/dL, cu o medie de 10.2 g/dL (SD = 2.3). Numărul total al pacienților cu anemie a fost de 110 (80.88%) – 51 fete (37.5% din lot și 83.6% din totalul subiecților de sex feminin) și 59 de băieți (43.38% din lot și 80.82% din pacienții de sex masculin) – ceea ce denotă că anemia afectează în mod egal pacienții, indiferent de sex. În lotul studiat, aproximativ jumătate dintre pacienți manifestă anemii ușoare (49.26%). Subiecții de sex masculin par să fie ușor mai vulnerabili decât cei feminini (27.94% vs. 21.32%). Situația este similară și în cazul anemiei moderate – dar aceasta este întâlnită mai rar (sub 10% din totalul pacienților). Observăm asocierea hemoglobinelor mai mici de 9 g/dL cu pacienții din subgrupa de vârstă 7 (30-35 ani) aferentă subtipului HP de limfom de tip Burkitt, precum și cu pacienții din subgrupa 1 (1-5 ani) aferentă subtipurilor HP de LNH de zonă marginală, LNH anaplastic, LNH folicular și de tip cutanat.

11.6.1 Evaluare anemii

Luând în considerare **întregul lot**, valorile hemoglobinei au variat între 5.4-15.6 g/dL, cu o medie de 10.2 g/dL (SD = 2.3). Numărul total al pacienților cu anemie a fost de 110 (80.88%) – 51 fete (37.5% din lot și 83.6% din totalul subiecților de sex feminin) și 59 de băieți (43.38% din lot și 80.82% din pacienții de sex masculin) – ceea ce denotă că anemia afectează în mod egal pacienții, indiferent de sex.

11.6.2 Evaluarea funcției de coagulare

Trombocitopatii, incluzând atât trombocitopenii cât și trombocitoze, au prezentat un număr de 57 pacienți (41.91%), iar dintre aceștia, un număr de 35 pacienți (25.74%) au fost de gen masculin, așadar genul masculin prezintă frecvent afectarea funcției de coagulare. Observăm preponderența pacienților de gen masculin cu trombocitopenii severe.

Analizând subgrupele de vârstă în rândul cărora au fost prezente trombocitopeniile severe, observăm faptul că 2 dintre pacienți au avut vârste cuprinse între 1-15 ani, 1 pacient

a avut vârsta cuprinsă între 18-20 ani, iar restul sunt pacienți tineri cu vârste cuprinse între 21-35 ani. Trombocitoze au prezentat 35 pacienți (25.74%), iar dintre aceștia 17 pacienți (12.5%) au aparținut grupei de vârstă 1-15 ani și 8 dintre aceștia au aparținut subgrupei 11-15 ani. Dintre pacienții cu trombocitoze, 20 (14.71%) sunt de gen masculin.

11.6.3 Evaluarea sindromului inflamator

Evaluarea sindromului inflamator se bazează pe analiza numărului de leucocite, a variațiilor nivelurilor serice ale proteinei C reactive și ale fibrinogenului.

11.6.3.1 Analiza numărului de leucocite

Leucopeniile au fost prezente în rândul întregului lot de pacienți în procent de 25% (34 pacienți), iar dintre aceștia, cei mai numeroși pacienți au fost tinerii cu vârste cuprinse între 21-35 ani (13.97%). Leucocitozele au însumat un procent de 18.38% (25 pacienți), cu cele mai multe cazuri tot în grupul 21-35 ani (8.82%).

11.6.3.2 Analiza concentrației serice a proteinei C reactive (CRP)

Valoarea minimă înregistrată pentru CRP în întregul lot de pacienți a fost de 9 mg/L, maxima – de 245 mg/L, cu o medie de 29.1 mg/L. La copii, valorile au variat între 11-211 mg/L (media 27.7 mg/L), la adolescenți – între 11-87 mg/L (media 19.7 mg/L), iar la tineri, s-au înregistrat valori ale CRP între 9-245 mg/L (media 32.9 mg/L).

11.6.3.3 Analiza concentrației fibrinogenului (FIB)

În lotul de studiu, fibrinogenul (FIB) a fost înregistrat pentru 135 de pacienți (59 copii, 16 adolescenți și 60 tineri). În lotul total, FIB a variat între 2.36-118 g/L (media 8.5 g/L), la copiii – între 2.64-29 g/L (media 5.3 g/L), la adolescenți, intervalul a fost 2.36-72 g/L (cu o medie de 9 g/L) și la tineri, valoarea minimă a fost 2.51 g/L, maxima a fost 118 g/L iar media, 11.5 g/L.

11.6.3.4 Corelația NL, CRP și FIB

Pentru evaluarea sindromului inflamator, s-a realizat matricea de corelația între NL, CRP și FIB (tabelul 11.24), care demonstrează o corelație strâns negativă între NL / FIB și NL / CRP, ceea ce oglindește clar modelul paraclinic al sindromului inflamator: creșterile de concentrație simultane ale FIB și CRP se asortează cu scăderile NL.

11.6.4 Evaluarea funcției hepatice

Chimioterapia este un stres semnificativ pentru organism. Ficatul, prin activitatea de detoxifiere, este puternic implicat și totodată afectat de medicația complexă și dozele administrate, astfel încât hepatotoxicitatea (Htox) este adesea semnalată în rândul bolnavilor oncologici. Pe de altă parte, monitorizarea atentă a funcției hepatice este necesară pentru semnalarea eventualei infiltrări tumorale. În evaluarea bilanțului hepatic, o contribuție semnificativă revine enzimelor.

11.6.4.1 Activitatea enzimatică a TGP

În lotul studiat, în toate cele trei grupe de vârstă, Htox forma ușoară se întâlnește deopotrivă la cele două sexe, dar ca procent se remarcă creșteri la grupele copiilor și tinerilor. Se remarcă faptul că, la copii sunt mai accentuate formele de hepatotoxicitate, înregistrându-se și gradele 2 și 3. Protocoalele terapeutice care asociază cele mai mari valori ale TGP sunt CHOP și ALCL99/2000, pentru diagnosticile de LNH cu celule T limfoblastic și, respectiv, LNH cu celule T de tip anaplastic. Htox are un maxim cumulat la grupa de vârstă 21-25 ani (75%).

11.6.4.2 Activitatea enzimatică a TGO

Din totalul lotului, Htox_(TGO) a fost întâlnită la peste jumătate din pacienți (58.09%) – 25.74% de sex feminin și 32.35% de sex masculin. Cei mai mulți dintre pacienți (52.21% din lot) au manifestat o Htox ușoară. Se remarcă, în primul rând, că TGO se corelează mai slab cu Htox comparativ cu TGP, gradul de toxicitate înregistrat fiind mai redus (Htox gradul 4 nu este manifestat de niciun pacient). Htox gradul 1 variază crescător cu creșterea numărului de pacienți, înregistrând valoarea cea mai mare la pacienții de sex masculin din grupa de vârstă 21-35 ani.

11.6.4.3 Activitatea enzimatică a fosfatazei alcaline

În lotul studiat, fosfataza alcalină (FA) a luat valori între 39-532 U/L, cu o medie de 146.7 U/L. La pacienții pediatrici, activitatea enzimatică a FA a variat între 42-532 U/L (media 150.5 U/L), la adolescenți – între 39-335 U/L (media 142.8 U/L) iar la tineri, intervalul de variație a fost 47-356 U/L (media 144 U/L).

11.6.5 Evaluarea funcției renale

11.6.5.1 Analiza modificărilor în concentrația ureei sanguine

La o primă analiză, se constată o tendință de creștere a mediei concentrației sanguine a ureei pe măsura înaintării în vârstă. Pacienții cu uree crescută se distribuie în mod egal la grupa copiilor și a tinerilor, respectiv câte 28 subiecți (20.59%), dar dacă la pacienții pediatrici domină numeric subiecții de sex masculin (*sex ratio male:female* = 2.5), ulterior balanța se echilibrează, trecând printr-un *sex ratio male:female* = 2 la adolescenți și egal cu 1 la tineri.

11.6.5.2 Analiza modificărilor în concentrația creatininei sanguine

În lotul studiat, creatinina a luat valori între 0.6-4.9 mg/dL, cu o medie de 1.4 mg/dL. La copii, creatinina a variat între aceleași limite, dar cu o medie de 1.5 mg/dL, la adolescenți intervalul de variație a fost cuprins între 0.6-1.9 mg/dL (media 1 mg/dL) iar la tineri, intervalul de variație a fost 0.68-4.1 mg/dL (media 1.4 mg/dL). Se poate concluziona că pacienții pediatrici cu diagnostic de LNH sunt cei mai vulnerabili la afectarea renală, iar pe măsura înaintării în vârstă, pacienții de sex feminin devin mai vulnerabili decât cei masculini.

11.6.5.3 Evaluarea funcției renale prin raportul uree/creatinină

Un indicator semnificativ pentru afectarea funcției renale este valoarea raportului uree/creatinină mai mare de 20. În lotul studiat, s-au înregistrat rapoarte uree/creatinină < 20 doar la 42/136 pacienți (30.88%). Restul de pacienți (60.12%) manifestă afectare renală prin efectul cumulat al creșterilor de uree și creatinină.

11.6.6 Evaluarea sindromului de liză tumorală

Prin distrugerea celulelor limfomatoase de către citostatice poate apărea sindromul de liză tumorală (SLT), aspect ce duce la creșterea valorilor acidului uric și creatininemiei. În lotul de studiu, AU a luat valori între un minim de 1.4 mg/dL și un maxim de 46.2 mg/dL (media 4.9 mg/dL). La copii, intervalul de variație a fost același dar cu o medie de 5.2 mg/dL; la adolescenți, AU a luat valori între 2.45-6.9 mg/dL (media 4.5 mg/dL) iar la tineri, intervalul de variația a fost 1.45-10 mg/dL, cu o medie de 4.7 mg/dL. În tabelul 11.36 este prezentată distribuția pacienților din lotul de studiu după severitatea valorilor AU din sânge. Pacienții care au prezentat valori crescute ale AU seric au fost în număr de 23 (16.92% din total), cu o majoritate consistentă a subiecților de sex feminin (*sex ratio male:female* = 0.15).

Sindromul de liză tumorală a fost evidențiat în cazul unui pacient din lotul studiat, motiv pentru care am efectuat o **prezentare de caz** [162] la un pacient cu limfom non Hodgkin de tip Burkitt.

1.7.1 Investigații paraclinice pentru evaluarea factorilor prognostici și de supraviețuire în diagnosticul LNH

1.7.1.1 Analiza activității lactatdehidrogenazei

Având în vedere distribuția pacienților în funcție de valoarea LDH și genul pacienților, se observă existența unei ușoare creșteri ale valorilor LDH în cazul femeilor în raport cu valorile medii înregistrate la pacienții de gen masculin. Pacientele de gen feminin au fost diagnosticate cu LNH de tip Burkitt (3 paciente); LNH cu celulă mare B (8 paciente). Dintre pacienții de gen masculin, 9 au prezentat diagnosticul de LNH de tip Burkitt; 6 dintre pacienți au fost diagnosticați cu LNH difuz cu celulă mare B; 2 pacienți au fost diagnosticați cu LNH limfoblastic T; 2 – cu LNH de zonă marginală și câte 1 pacient, cu LNH de tip anaplastic, LNH de tip folicular și respectiv LNH de tip cutanat.

11.7.2 Analiza markerului de invazivitate Ki 67

Antigenul Ki-67 este o proteină nonhistonică indispensabilă în menținerea structurii heterocromatinei constitutive și este intens exprimată în nucleul celulelor aflate în proliferare, în toate etapele ciclului celular (exceptând G0) – motiv pentru care a ajuns să fie utilizată ca marker în diagnosticul histopatologic al cancerului. Ki-67 s-a testat la 53 dintre pacienții lotului de studiu și a luat valori între 7-98%, cu o medie de 77%. Doar 5 tineri (2 femei și 3 bărbați, 9.43%) au înregistrat pentru Ki-67 procente sub 10% și 2 pacienți (2 copii, 3.77%) s-au situat la borderline – restul au manifestat o reactivitate crescută pentru Ki-67.

11.7.3 Analiza nivelului β 2 microglobulinei serice

Beta 2 microglobulina (B2M) este o proteină ce aparține complexului major de histocompatibilitate (MHC), care este inserată în membrana celulară și ajunge în sânge prin intermediul limfocitelor B și prin celulele tumorale. Astfel, B2M devine un marker pentru

încărcătura tumorală, contribuind la aprecierea prognosticului de evoluție a bolii. În lotul studiat, B2M a variat între 0.8-5.6 mg/L (media 2.8 mg/L). Pentru pacienții pediatrici cu vârste cuprinse între 1-15 ani, valoarea minimă a B2M a fost 2.01 mg/L, maxima de 4.7 mg/L, cu o medie de 2.8 mg/L. La pacienții adolescenți, intervalul de variație pentru B2M a fost 1.89-4.9 mg/L (media 2.8 mg/L), iar pentru pacienții tineri cu vârste cuprinse între 21-35 ani, a fost 0.80-5.6 mg/L (media 2.8 mg/L).

1.8 Analiza ratei de supraviețuire

Din tabelul 11.44 și fig.11.82 reiese faptul că rata cumulativă de supraviețuire globală pentru întregul lot de pacienți, raportată la stadiile bolii este de 85.71% la 6 luni; de 71.42% la 12 luni, de 57.14% la 24 de luni; de 28.57% la 86 de luni și de doar 14.28% la 95 de luni, cu supraviețuirea cea mai crescută pentru pacienții pediatrici. Remarcăm faptul că un procent de 2, 94% (4 pacienți) au decedat; un procent de 10, 29% (14 pacienți) au prezentat remisiune parțială (RP), un procent de 52, 21% (71 pacienți) au prezentat remisiune completă (RC), un procent de 8, 82% (12 pacienți) au prezentat boală staționară (BS), iar un procent de 19,85% (27 pacienți) au prezentat boală în evoluție (BE).

Capitolul 12. Discuții, concluzii, perspective asupra rezultatelor studiului

12.1 Discuții

Limfomul, constituie o afecțiune malignă a sângelui, având în SUA o **incidență** anuală de 15 cazuri la un milion de copii, ocupând al treilea loc ca și frecvență în rândul pacienților pediatrici. [2, 3, 8, 184]. Dacă vorbim însă, despre **incidența raportată în funcție de vârsta pacienților**, datele din literatură confirmă faptul că vârsta înaintată constituie un factor de risc în apariția LNH, atingându-se un vârf în jurul vârstei de 75-80 ani [17]. În lotul total, vârstele subiecților s-au situat între 1 și 35 de ani (cu o medie de 18.7 ani). Făcând comparația cu o distribuție normală de tip Gauss, se observă din reprezentarea grafică existența unor diferențe notabile, cu un maxim corespunzător subgrupeii de vârstă 11- 15 ani (Std.Dev. = 9.64).

În funcție **de gen**, în studiul efectuat de Allemani și colab., există diferențe importante, observate între pacienții de sex masculin și cei de sex feminin, rata incidenței LNH fiind

mai crescută în rândul pacienților de sex masculin. [4] , aspect întâlnit și în cadrul lotului analizat, genul masculin deținând o pondere ușor crescută față de genul feminin, iar 50% dintre aceștia au aparținut grupului de vârstă 1-15 ani.

Datele din literatură legate de **mediul de proveniență**, evidențiază prezența LNH într-un procent ușor mai crescut în mediul rural, comparativ cu cel urban, aspect datorat îndeosebi expunerii la substanțe toxice, precum ierbicide, pesticide, diverși coloranți sau substanțe organice, dar și creșterea incidenței stărilor de imunodeficiență dobândită. [14, 15] După mediul de proveniență al pacienților se constată în cadrul lotului analizat, o distribuție total neomogenă între genuri, atât în mediul rural cât și în mediul urban. Totuși, se observă că numărul pacienților de sex masculin este ușor mai mare decât cel al pacienților de sex feminin, atât în mediul rural cât și în mediul urban.

Potrivit studiilor publicate de Chapman și colab., Chan și colab., Faizan și colab, Gheorghe G și colab., Rosenberg și colab. precum și altor autori, **manifestările clinice frecvente** în rândul pacienților pediatrici cu LNH constau în prezența masei abdominale într-un procent de 43,8%, limfadenopatie în procent de 37% și deosebit de rar obstrucție intestinală, masă nazofaringiană, sau masă gastrică, iar în rândul pacienților tineri, limfadenopatia nedureroasă cu localizare cervicală, axilară sau inghinală constituie una dintre frecvențele localizări, urmate de simptome de tip B, tuse sau dispnee, durere localizată la nivel abdominal sau lombar. [41, 42, 66, 79, 183] Analizând focarul primar în rândul pacienților diagnosticați cu LNH din lotul studiat, se constată că toți pacienții au prezentat fatigabilitate la internare (100%). Pe următoarele două locuri, ca frecvență, s-au întâlnit, la toate grupele de vârste, simptomele de tip B (frecvențe peste 50%) și adenopatiile latero-cervicale (frecvențe în jur de 40%).

În ceea ce privește **stadiul la internare**, Faizan și colab, evidențiază într-un studiu recent, faptul că pacienții pediatrici se prezintă de obicei la internare în stadii avansate de boală, respectiv stadiul III și IV, iar pacienții tineri, în stadii incipiente (stadiul I și II). [66] Cele mai frecvente stadii înregistrate la internare la toți pacienții analizați de noi, indiferent de grupa de vârstă, au fost II A și III B și observăm că la pacienții pediatrici se înregistrează stadii de boală incipientă, iar pentru grupele de vârstă mari, se înregistrează preponderent stadii avansate de boală.

Datele din literatură, atestă că cea mai frecventă **formă de creștere** este cea difuză în rândul pacienților pediatrici și a celor tineri, iar creșterea difuză are prognostic nefavorabil

comparativ cu creșterea nodulară, aspect relatat și în studiile efectuate de către Buruiană , Naghmana Mazher și colab. [21, 31, 161, 162] în studiul nostru un procent de 77.2%) au prezentat în momentul diagnosticării subtipuri histopatologice cu celule B.

Studiul efectuat de Sandlund și colab. în 2015, confirmă existența unor anumite **subtipuri HP de LNH** în rândul pacienților pediatrici, adolescenți și tineri, incluzând limfoame cu celule de tip B mature, cu de grad înalt de malignitate, respectiv LNH de tip Burkitt (BL), limfomul difuz cu celule mari de tip B (DLBCL) și limfomul cu celule mari de tip B mediastinal (PMLBCL). Sunt întâlnite frecvent și limfoamele limfoblastice (LL). [193]. Subtipurile HP cele mai frecvente în rândul întregului lot analizat au fost LNH difuz cu celulă mare B (40.44%), fiind urmat de LNH de tip Burkitt (28.67%) și LNH cu celulă T - limfoblastic (15.44%) și anaplazic (7.36%). Această ordine se păstrează și la pacienții adolescenți și tineri. La copiii, pe primul loc se situează LNH de tip Burkitt (18.38%), fiind urmat de LNH difuz cu celulă mare B (8.82%) și de LNH cu celulă T – limfoblastic (8.09%) și anaplazic (5.15%).

Datele din literatură atestă prezența **factorilor prognostici** în rândul pacienților pediatrici și adolescenți diagnosticați cu LNH. Aproximativ 80% dintre aceștia vor supraviețui cel puțin 5 ani, deși, prognosticul este dependent de stadiul clinic și subtipul HP, localizarea primară a tumorii, vârsta în momentul diagnosticului și răspunsul inițial la terapia instituită. LNH apar frecvent în a doua decadă a vieții, rar la copiii cu vârste sub 3 ani, iar la sugari frecvența este foarte redusă. Incidența în rândul copiilor cu vârste sub 15 ani a rămas constantă în ultimele decenii, iar frecvența maximă o întâlnim la pacienții cu vârste cuprinse între 15 și 19 ani. [29, 133, 172, 173]. Rata cumulativă de supraviețuire globală pentru întregul lot de pacienți analizați, raportată la stadiile bolii este de 85.71% la 6 luni; de 71.42% la 12 luni, de 57.14% la 24 de luni; de 28.57% la 86 de luni și de doar 14.28% la 95 de luni, **cu supraviețuirea cea mai crescută pentru pacienții pediatrici.**

12.2 Concluzii

Sumarizând, pe baza datelor obținute în cadrul tezei de doctorat putem concluziona următoarele:

1. În lotul total, vârstele subiecților s-au situat între 1 și 35 de ani (cu o medie de 18.7 ani). Grupurile au arătat o distribuție mai omogenă comparativ cu lotul întreg.

2. Genul masculin a deținut o pondere ușor crescută față de genul feminin și 50% dintre aceștia au aparținut grupul 1-15 ani, iar după mediul de proveniență al pacienților, observăm că genul masculin predomină versus genul feminin, atât în mediul rural cât și în mediul urban. Analizând influența mediului de proveniență asupra precocității diagnosticării, se constată că diagnosticarea mai rapidă este asociată cu mediul urban.

3. Constatăm că toți pacienții au prezentat fatigabilitate la internare (100%). Pe următoarele două locuri, ca frecvență, s-au întâlnit, la toate grupele de vârste, simptomele de tip B (frecvențe peste 50%) și adenopatiile latero-cervicale (frecvențe în jur de 40%), iar cele mai frecvente stadii înregistrate la internare la toți pacienții analizați, indiferent de grupa de vârstă, au fost II A și III B. Observăm că la pacienții pediatrici se înregistrează stadii de boală incipientă, iar pentru grupele de vârstă mari, se înregistrează preponderent stadii avansate de boală.

4. Subtipurile HP cele mai frecvente în rândul întregului lot analizat au fost LNH difuz cu celulă mare B (40.44%), fiind urmat de LNH de tip Burkitt (28.67%) și LNH cu celulă T - limfoblastic (15.44%) și anaplazic (7.36%). Această ordine se păstrează și la pacienții adolescenți și tineri. **La copii, pe primul loc se situează LNH de tip Burkitt (18.38%), fiind urmat de LNH difuz cu celulă mare B (8.82%) și de LNH cu celulă T – limfoblastic (8.09%) și anaplazic (5.15%), iar la tineri subtipul DLBCL.**

5. Un procent de 80,88% dintre pacienți au prezentat anemie, cu afectarea ambelor sexe în mod aproximativ egal. După gradele de severitate observăm că aproximativ jumătate dintre pacienți manifestă anemii ușoare (49.26%), iar subiecții de sex masculin par să fie ușor mai vulnerabili. Trombocitopatii, au prezentat 41.91%, iar dintre aceștia, 25.74% au fost de gen masculin, așadar genul masculin prezintă frecvent afectarea funcției de coagulare.

6. Leucopeniile au fost prezente în rândul întregului lot de pacienți în procent de 25%, iar dintre aceștia, cei mai numeroși pacienți au fost tinerii cu vârste cuprinse între 21-35 ani (13.97%), urmați de pacienții pediatrici cu vârste cuprinse între 1-15 ani (8.08%). Leucocitozele au însumat un procent de 18.38% cu cele mai multe cazuri tot în grupul 21-35 ani (8.82%).

7. Hepatotoxicitatea (Htox) este adesea semnalată în rândul bolnavilor cu LNH. Se remarcă faptul că, la copii sunt mai accentuate formele de hepatotoxicitate, înregistrându-se și gradele 2 și 3. Protocoalele terapeutice care asociază cele mai mari valori ale TGP sunt CHOP și ALCL99/2000, pentru diagnosticalele de LNH cu celule T limfoblastic și, respectiv, LNH cu celule T de tip anaplazic. Htox are un maxim cumulat la grupa de vârstă 21-25 ani

(75%). Se remarcă, că TGO se corelează mai slab cu Htox comparativ cu TGP, gradul de toxicitate înregistrat fiind mai redus (Htox gradul 4 nu este manifestat de niciun pacient). Htox gradul 1 variază crescător cu creșterea numărului de pacienți, înregistrând valoarea cea mai mare la pacienții de sex masculin din grupa de vârstă 21-35 ani.

8. La pacienții pediatrici, activitatea enzimatică a FA a variat între 42-532 U/L (media 150.5 U/L), la adolescenți – între 39-335 U/L (media 142.8 U/L) iar la tineri, intervalul de variație a fost 47-356 U/L (media 144 U/L).

9. Pacienții pediatrici cu diagnostic de LNH sunt cei mai vulnerabili la afectarea renală, iar pe măsura înaintării în vârstă, pacienții de sex feminin devin mai vulnerabili decât cei masculini.

10. Valori ale LDH peste limita superioară ale valorilor normale au prezentat 53.68% dintre pacienții întregului lot analizat, iar dintre aceștia, 27.94% au aparținut subgrupeii de pacienți tineri cu vârste cuprinse între 21-35 ani. Pentru pacienții diagnosticați cu LNH de tip Burkitt (4 pacienți) sunt înregistrate valori ale *LDH mai mari sau egale cu 802 U/L*, iar dintre aceștia, 3 pacienți au fost de gen feminin și doar 1 pacient de gen masculin. Observăm că markerul de invazivitate Ki-67 s-a testat la 53 dintre pacienții lotului de studiu însă nu poate fi utilizată ca factor prognostic, neexistând o corelare certă cu rata de supraviețuire pe termen lung.

11. Valoarea minima a $\beta 2$ microglobulinei în cadrul întregului lot analizat a fost 0,8 , maxima 5,6 , media 2,8 și SD 0,9. Pentru pacienții pediatrici media a fost de 2,8 și SD 0,7; Pentru pacienții adolescenți media a fost 2,8 și SD 0,9, iar pentru pacienții tineri, media a fost 2,8 și SD 1,0. Observăm că rata de supraviețuire nu depinde de valoarea $\beta 2$ microglobulinei la diagnostic

12. Un procent de 52, 21% din întregul lot de pacienți au prezentat remisiune completă a bolii și în funcție de stratificare riscului pacienților, raportată la IPI, observăm că aproximativ 40% dintre pacienți au avut valoarea IPI = 1, aspect corelat cu o supraviețuire crescută, mai ales în rândul pacienților pediatrici.

12.3 Noutatea și originalitatea științifică

Am analizat tabloul clinic și paraclinic al pacienților pediatrici, adolescenți și tineri cu diferite subtipuri histopatologice de LNH, cu precădere forme agresive, fiind primul studiu din România care compară pacienții pediatrici, adolescenți și tineri cu această patologie cu o astfel de întindere (16 ani).

Am evidențiat importanța testării histopatologice și imunohistochimice, precum și simptomatologia clinică pentru fiecare variantă a LNH agresive, forme care apar cu precădere în rândul pacienților pediatrici, adolescenți și tineri .

Am identificat segmentul de vârstă și genul pacienților diagnosticați cu diverse subtipuri histopatologice de LNH.

Am punctat valoarea centralizării datelor în vederea aderării la registru național de cancer la copii, implementat recent (februarie 2019) în care să existe o evidență exactă a pacienților cu LNH, încă din momentul diagnosticării.

Am elaborat 2 protocoale de diagnostic, tratament și urmărire postterapeutică, unul pentru pacienții cu vârste cuprinse între 1-15 ani care au prezentat frecvent subtipul HP LNH de tip Burkitt și cel de-al doilea pentru pacienții cu vârste cuprinse între 21-35 ani diagnosticați cu DLBCL, aceștia prezentând cele mai frecvente modificări hematologice în cadrul studiului și implicit fiind cei mai vulnerabili la dezvoltarea efectelor secundare post terapie.

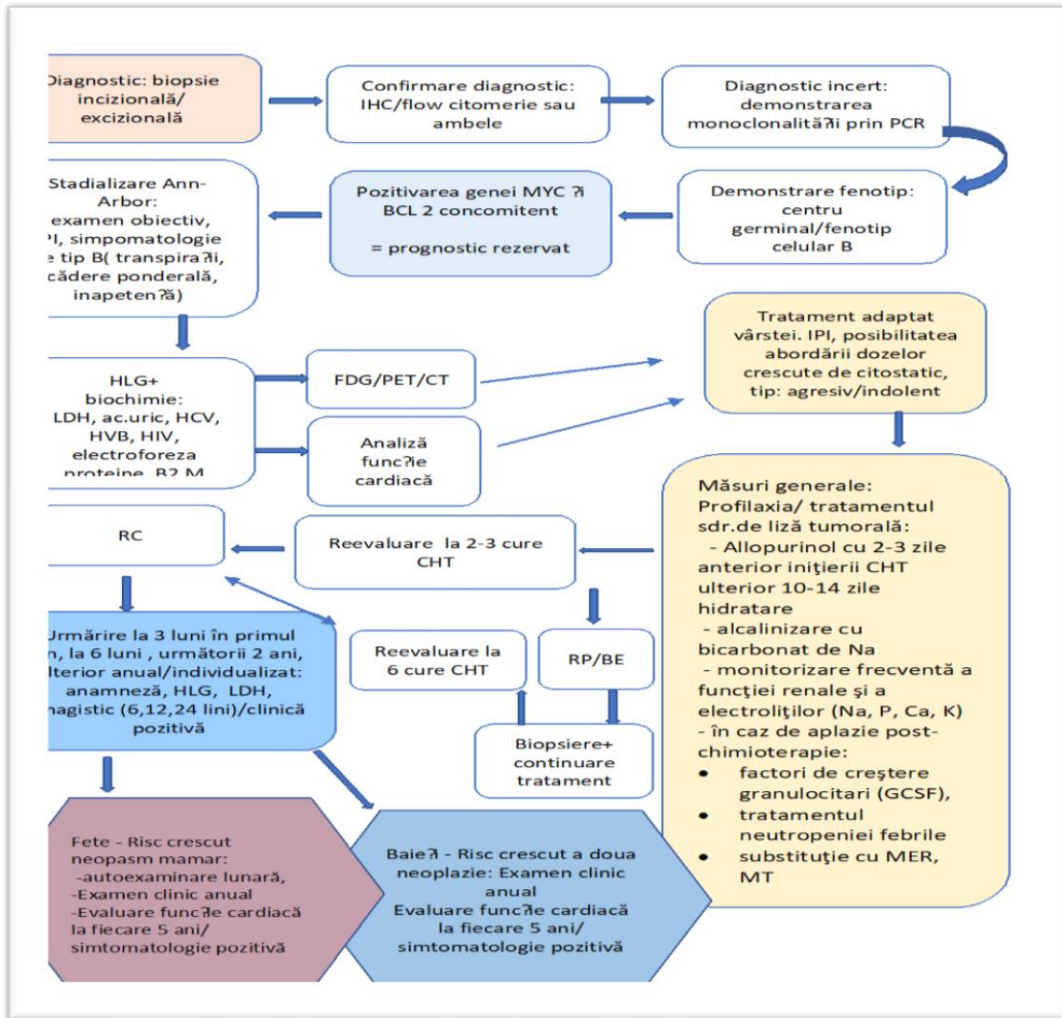


Fig. 12.1 Protocol diagnostic, tratament și urmărire post terapeutică pentru pacienții cu vârste între 1-15 ani cu diagnostic de LNH tip Burkitt.

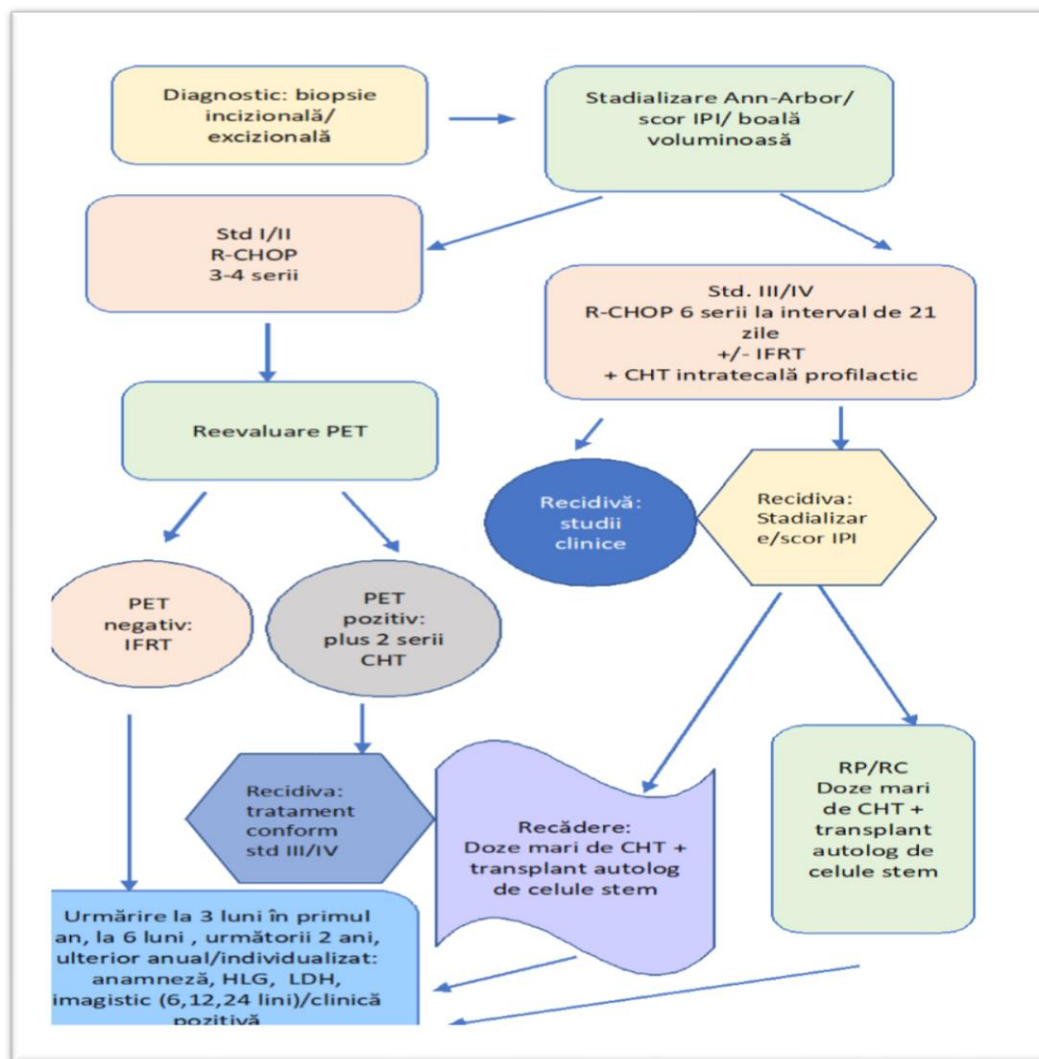


Fig.12.2 Protocol diagnostic, tratament și urmărire post terapeutică pentru pacienții cu vârste între 21-35 ani cu diagnostic de DLBCL

12.4 Noi perspective de cercetare

Considerăm necesară continuarea studiului, urmărirea pacienților în mod prospectiv, în scopul evidențierii eventualelor complicații tardive mai ales în cazul pacienților pediatrici.

Sperăm într-o colaborare viitoare cu toate centrele de Onco-Pediatrie și Onco - Hematologie din țară, în vederea aderării la registrul național al cancerelor la copii în România, lansat de curând (februarie 2019) și efectuării unui studiu mai amplu care să analizeze comparativ aceste categorii de pacienți.

Rezultatele obținute în studiu vor fi în continuare publicate în reviste de specialitate.

Bibliografie selectivă

1. Alexander S et al. Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(12):2236–42.
2. Ali K, Sial AA, Baig MT, Ansari SH, Adil SO, Shamsi TS: Detection of the Incidence of Infections and Acute Biochemical Changes in Diffused Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (CHOP) with and without Rituximab. *Curr Drug Saf*. 2018;13(2):102-106. doi: 10.2174/1574886313666180321114839.
3. Allen C.E., Kamdar K.Y., Bollard C.M., Gross T.G. Malignant non-Hodgkin lymphomas in children. In: Kluwer Wolters., editor. *Principles and practices of Pediatric Oncology*. 7th ed. Ch 23. 2016
4. American Cancer Society . *Cancer Facts and Figures 2015*. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
5. American Cancer Society. (2014, August 26). Non-Hodgkin Lymphoma. Retrieved from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003126-pdf.pdf>
6. Anber NH, El-Sebaie A, Darwish N, Mousa S, Shamaa S. Prognostic Value of some Inflammatory Markers in Patients with Lymphoma. *Biosci Rep*. 2019 Feb 27. pii: BSR20182174. doi: 10.1042/BSR20182174.
7. Araújo J, Sampaio Macedo C, Sousa L. Pancreas Burkitt primary lymphoma in pediatric age. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109:451.
8. Arico M, Mussolin L, Carraro E, et al”Non-Hodgkin lymphoma in children with an associated inherited condition: A retrospective analysis of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1782–1789
9. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M et al ., Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group” *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048-58
10. Bartram T, Burkhardt B, Wossmann W, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia-associated risk-loci IKZF1, ARID5B and CEBPE and risk of pediatric non-Hodgkin lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(3):814–816.

11. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an update review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol.* 2016;96(5):447–460
12. Bethesda Maryland US:A.D.A.M Non-Hodgkin Lymphoma Medical Encyclopedia, US National Library of Medicine, National Institutes of Health.[Online] [cited on 17 January 2016].
13. Bonnet C, Janssens A, Wu KL, et al. BHS guidelines for the treatment of Burkitt's lymphoma. *Belg J Hematol* 2015;6:61–9.28.
14. Bredin S, Vergé V, Ribrag V. Burkitt lymphoma, a diagnostic emergency . *Rev Prat.* 2016 Jan;66(1):79-82. French.
15. Cadavid L, Sastoque JM, Gutiérrez C, et al. Primary osseous Burkitt lymphoma with nodal and intracardiac metastases in a child. *Radiol Case Rep* 2017;12:185–90.
16. Cavalli F., Ceriani, L. & Zucca, E. (2016) Functional imaging using 18-fluorodeoxyglucose PET in the management of primary mediastinal large B-cell lymphoma: the contributions of the International Extranodal Lymphoma Study Group. *American Society of Clinical Oncology educational Book*, 35, e368–e375.
17. Chan ACL, Chan JKC. Diffuse large B-cell lymphoma. In: *Hematopathology*, editor. 2nd ed. Philadelphia, PA; 4: Elsevier;; 2017. pp. 433–437.
18. Chapman Wei, Chaplin Wei, Omar Alhalabi, and Lei Chen. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma in a child: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2018 Jun 16; 6(6): 121–126.
19. Chen Y, Zheng X, Chen B, Yang X, Zheng J, Zheng Z, Yang T, Liu T, Hu J.,, The clinical significance of Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with non-Hodgkin lymphoma”. *Leuk Lymphoma.* 2017
20. Cristina Oana Mărginean, Lorena Elena Meliș, Eموke Horvath, Horea Gozar, and Mihaela Ioana Chinceșan ”Non-Hodgkin lymphoma, diagnostic, and prognostic particularities in children – a series of case reports and a review of the literature (CARE compliant)” *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb; 97(8): e9802.
21. Ding D, Chen W, Zhang C, Chen Z, Jiang Y, Yang Z, et al. Low expression of dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin in non-Hodgkin lymphoma and a significant correlation with b2-microglobulin. *Med Oncol.* 2014;31:202–212. doi:10.1007/s12032-014-0202-6.
22. Donato EM, Fernández-Zarzoso M, Hueso JA, de la Rubia J.”Brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: an evidence-based review”. *Onco Targets Ther.* 2018

23. Dozzo M, Carobolante F, Donisi PM, et al. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. *Adolesc Health Med Ther* 2017;8:11–29
24. Ehrhardt MJ, Sandlund JT, Zhang N, Liu W, Ness KK, Bhakta N, et al. Late outcomes of adult survivors of childhood non-Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Nov 15
25. Faizan M, Anwar S, Khan S”Demographics and Outcome in Paediatric Non-Hodgkin Lymphoma: Single Centre Experience at The Children Hospital Lahore, Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018 Jan;28(1):48-51. doi: 10.29271/jcpsp.2018.01.48.
26. Frick MA, Vachani CC, Hampshire MK, Bach C, Arnold-Korzeniowski K, Metz JM, Hill-Kayser CE. Patient-Reported Survivorship Care Practices and Late Effects After Treatment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *JCO Clin Cancer Inform*. 2018 Dec;2:1-10. doi: 10.1200/CCI.18.00015.
27. Garciaz S1, Coso D2, Brice P3, Bouabdallah R2.Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of adolescents and young adults; *Bull Cancer*. 2016 Dec;103(12):1035-1049. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.10.011. Epub 2016 Nov 17
28. Gastwirt JP, Roschewski M. Management of adults with Burkitt lymphoma. *clin Adv Hematol Oncol*. 2018 Dec;16(12):812-822.
29. Georgakis MK, Karalexi MA, Agius D, Antunes L, Bastos J, Coza D, et al. Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and the Surveillance, Epidemiology and End Results, USA. *Cancer Causes Control*. 2016;27(11):1381–94.
30. Gheorghe G, Rangarajan HG, Camitta B, Segura A, Kroft S, Southern JF. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma in pediatric patients: an under-recognized entity? *Ann Clin Lab Sci*. 2015;45:73–78.
31. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NLet al, ”Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R”, *Br J Haematol*. 2017 Dec;179(5):739-747. doi: 10.1111/bjh.14951. Epub 2017 Oct 29.
32. González-Barca E, Coronado M2, Martín A3, Montalbán C4, Montes-Moreno S5, Panizo C6, Rodríguez G7, Sancho JM8, López-Hernández A9; Spanish Lymphoma Group (GELTAMO).”Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma”. *Oncotarget*. 2018 Aug 17;9(64):32383-32399. doi: 10.18632/oncotarget.25892. eCollection 2018 Aug 17.

33. Guo J, Zhu YP, Gao J, Li Q, Jia CS, Zhou CY, Guo X. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi., Clinical and Prognostic analysis of 43 Children with Mature B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma/Acute Lymphoblastic Leukemia” 2016 Feb;24(1):72-9. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.01.014.
34. Gupta G., VS Ghalaut, V Lokanathan, P Sharma.”Prognostic significance of serum Beta 2 Microglobulin in Non Hodgkin Lymphoma”. ESMO Asia 2017 .
35. Hong J, Yoon D, Suh C, et al (2015). EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma in young adults: is this a distinct disease entity? *Ann Oncol*, 26, 548-55.
36. Jeon YW, Kwak DH, Park SS, Yoon JH, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Lee JW, Min WS, Cho SG. Effectiveness of Single-dose Rasburicase in Patients With Lymphoid Malignancies at a High Risk for Tumor Lysis Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Sep;17(9):595-603. doi: 10.1016/j.clml.2017.06.027. Epub 2017 Jun 27.
37. Kang J, Yoon S, Suh C ”Relevance of prognostic index with β 2-microglobulin for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era”; *Blood Res*. 2017 Dec;52(4):276-284. doi: 10.5045/br.2017.52.4.276. Epub 2017 Dec 26.
38. Karim-Kos HE, Hackl M, Mann G, Urban C, Woehrer A, Slavic I, et al. Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994–2011. *Cancer Epidemiol*. 2016;42:72–81.
39. Kim SC, Hwang JW, Lee MK, Hwang PH,,Rare Case of Primary Gastric Burkitt Lymphoma in a Child” *Korean J Gastroenterol*. 2016 Aug 25;68(2):87-92. doi: 10.4166/kjg.2016.68.2.87
40. Kluge R, Kurch L, Montravers F, et al. FDG PET/CT in children and adolescents with lymphoma. *Pediatr Radiol*. 2013;43:406–417.
41. Kouakou B, Kamara I, Silue AD, Meite N, Botti RP, Tolo-Diebkile A, Sanogo I. Retrospective study about 20 cases of ovarian Burkitt lymphoma at Yopougon teaching hospital in Côte d'Ivoire]. *Bull Cancer*. 2019 Mar, 106(3):275-278
42. Kuo, Sung-Hsin, et al. "The B-cell-activating factor signalling pathway is associated with *Helicobacter pylori* independence in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma without t (11; 18)(q21; q21)." *The Journal of Pathology* 241.3 (2017): 420-433
43. Linet MS, Brown LM, Mbulaiteye SM, Check D, Ostroumova E, Landgren A, et al. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and

lymphomas among children and adolescents ages 0–19 years. *Int J Cancer*. 2016;138(8):1862–74.

44. Marcos-Gragera R, Solans M, Galceran J, Fernández-Delgado R, Fernández-Teijeiro A, Mateos A, Quirós-García JR, Fuster-Camarena N, De Castro V, Sánchez MJ, Franch P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Martos C, Salmerón D, Peris-Bonet R; Spanish Childhood Cancer Epidemiology Working Group. Childhood and adolescent lymphoma in Spain: incidence and survival trends over 20 years. *Clin Transl Oncol*. 2018 Apr 5. doi: 10.1007/s12094-018-1860-1.

45. Maris JM. Defining Why Cancer Develops in Children. *N Engl J Med*. 2015; 373 (24):2373–2375.

46. Martelli M., Ceriani, L., Zucca, E., Zinzani, P.L., Ferreri, A.J., Vitolo, U., Stelitano, C., Brusamolino, E., Cabras, M.G., Rigacci, L., Balzarotti, M., Salvi, F., Montoto, S., Lopez-Guillermo, A., Finolezzi, E., Pileri, S.A., Davies, A., Cavalli, F., Giovanella, L. & Johnson, P.W. (2014) [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 1769–1775.

47. Martin Johnston J, MD; Chief Editor: Max J Coppes, et al "Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma". 2018

48. Master S1, Koshy N1, Wilkinson B1,2, Rosen L1,2, Mills G1, Mansour R1, Shi R „Effect of Radiation Therapy on Survival in Hodgkin's Lymphoma: A SEER Data Analysis” *Anticancer Res*. 2017 Jun;37(6):3035-3043.

49. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, Koyama M, Koyama S, Ishii Y, Numata A, Yamamoto W, Motohashi K, Hagihara M, Nakajima H. Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Turk J Haematol*. 2018 Aug 3;35(3):181-184. doi: 10.4274/tjh.2017.0437. Epub 2018 Mar 28.

50. Mc Kenzi LM, Allshouse WB, Byers TE, Bedrick EJ, Serdar B, Adgate JL "Childhood hematologic cancer and residential proximity to oil and gas development. *PLoS One*. 2017.

51. Melani, C.J., Advani, R., Chen, C.C., Walters, K.M., Venzon, D., Steinberg, S.M., Shovlin, M., Jaffe, E.S., Pittaluga, S., Roschewski, M., Wilson, W.H. & Dunleavy, K. (2016) DA-EPOCH-R in primary mediastinal B-cell lymphoma; analysis of end of therapy FDG-PET and outcome. *Blood*, 128, 1116–1116.

52. Merli M, Rattotti S, Gotti M, Arcaini L.”Antiviral therapies for managing viral hepatitis in lymphoma patients.” Expert Opin Pharmacother. 2017 Mar;18(4):363-376. doi: 10.1080/14656566.2017.1288718. Review

53. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Monica Moraru, Aurel Nechita. Burkitt lymphoma localized abdominal associated with primary tuberculosis- clinical case. ANALELE UNIVERSITATII DUNAREA DE JOS GALATI. FASCICOLA XVII, MEDICINA, revista indexata B+, nr.2, 2017

54. **Mihaela Crăescu**, Michaela Dobre, Laura Rebegea, Gabriel Murariu, Aurel Nechita, Simona Claudia Stefan, Ioan Gherghina. Evaluation of anemic syndrome in the non-Hodgkin lymphoma patients. Analele Universității “Dunărea De Jos” Din Galați Fascicula XVII, Medicină, ISSN: 1583 – 2074 , nr. 1/2019 , revistă recunoscută CNCSIS 2011, categoria B+, cod 931.

55. **Mihaela Crăescu**, Michaela Dobre, Laura Rebegea, Gabriel Murariu, Simona Claudia Stefan, Aurel Nechita, Ioan Gherghina. Lactate Dehydrogenase Analysis In Pediatric, Adolescent And Young People Diagnosed In The Non Hodgkin Lymphoma. Analele Universității “Dunărea De Jos” Din Galați Fascicula XVII, MEDICINĂ, ISSN: 1583 – 2074 , nr. 1/2019, revistă recunoscută CNCSIS 2011, categoria B+, cod 931.

Lista lucrărilor științifice publicate

Lucrări publicate în reviste indexate BDI:

2. **Mihaela Crăescu**, Michaela Dobre, Laura Rebegea, Gabriel Murariu, Simona Claudia Stefan, Aurel Nechita, Ioan Gherghina, Lactate dehydrogenase analysis in pediatric, adolescent and young people diagnosed in the non Hodgkin lymphoma. Analele Universității Dunărea de Jos din Galați. Fascicola XVII, Medicina, revista indexata B+, nr 1/2019:21-27.

http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/all/SUMMARY1_2019.pdf

3. **Mihaela Crăescu**, Michaela Dobre, Laura Rebegea, Gabriel Murariu, Aurel Nechita, Simona Claudia Stefan, Ioan Gherghina, Evaluation of anemic syndrome in the non hodgkin lymphoma patients. Analele Universității Dunărea de Jos din Galați. Fascicola XVII, Medicina, revista indexata B+, nr 1/2019:1-11.

http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/all/SUMMARY1_2019.pdf

4. Bobeică Carmen, **Mihaela Crăescu**, Ancuta Codrina Irena, Coman Malina, Nechita Aurel, Experimental models for the study of systemic scleroderma, Analele Universității Dunărea de Jos din Galați. Fascicola XVII, Medicina, revista indexata B+, nr 1/2018:71-84.

http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/all/SUMMARY1_2018.pdf

5. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Monica Moraru, Aurel Nechita. Burkitt lymphoma localized abdominal associated with primary tuberculosis – clinical case. Analele Universității “Dunărea De Jos” din Galați; Fascicola XVII, Medicină, nr. 2/2017:37-42, ISSN-L:1583-2074; ISSN: 2344-4428.

http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/all/2_2017.pdf

6. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Aurel Nechita. NHML with large t cell associated with spinal cord compression in a young pacient – case report. Analele Universității “Dunărea de Jos” din Galați; Medicină, Fascicola XVII, nr 2/2017:55-59

http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/all/2_2017.pdf

7. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Gabriela Gurau, Monica Moraru, Aurel Nechita. The Importance of Imunohistochemical (IHC) tests in the diagnosis and treatment of rectal intestinal stromal tumor. Analele Universității “Dunărea de Jos” din Galați; Medicină, Fascicola XVII, nr 1/2017:9-13.

http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/all/1_2017.pdf

8. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Monica Dragomir, Codruța Comșa, Aurel Nechita. Therapeutic conduct in tumor lysis syndrome – emergency oncology, occurring during chemotherapy in children with Burkitt lymphoma. Report case. Analele Universității “Dunărea de Jos” din Galați; Medicină, Fascicula XVII, nr 1/2017:31-36. http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/all/1_2017.pdf
9. Monica Moraru, Iuliu Fulga, **Mihaela Crăescu**, Cristina Serban, Aurel Nechita. Deaths related to psychoactive substances among young youth. A 5-years cross-sectional study in the Legal Medicine Service of Galati, Romania. Analele Universității “Dunărea de Jos” din Galați; nr 1/2017:87-94. http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/all/1_2017.pdf
10. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Monica Moraru, Carmen Chelmus, Aurel Nechita. Fibrosarcoma of the thoracic wall in a patient with von Recklinghausen's neurofibromatosis. Analele Universității “Dunărea de Jos” din Galați; Medicină, Fascicula XVII, nr 2/2015:83-90. http://medugal.ro/cuprins/2_2015.pdf
11. Laura Rebegea, **Mihaela Crăescu**, Mihaela Dumitru, Dorel Firescu. Male breast cancer clinical therapeutical and histopathological particularities. Analele Universității “Dunărea de Jos” din Galați; Medicină, Fascicula XVII, nr 2/2015:103-108. http://medugal.ro/cuprins/2_2015.pdf
12. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Cristina Dragomirescu, Aurel Nechita. Medulloblastoma in adults. Case report. Analele Universității “Dunărea de Jos” din Galați; Medicină, Fascicula XVII, nr. 1/2014:103-106. http://medugal.ro/cuprins/1_2014.pdf

Publicații în volumele unor manifestări internaționale cu ISBN și comitet de recenzie

1. **Mihaela Crăescu**, Codruța Comșa, Monica Dragomir, Laura Rebegea, Aurel Nechita. Sindrom de compresie medulară la pacient cu limfom de tip Burkitt. A 27-a conferință Națională de Hematologie și Oncologie Pediatrică, 23-25 aprilie 2015.

Publicații în volumele unor simpozioane și conferințe naționale în edituri recunoscute CNCSIS

1. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Aurel Nechita, Mihaela Dumitru, Timom- prezentare de caz și revizuire date din literatură. Confer 2017 Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași, Iași 23-26 noiembrie 2017.

2. Laura Rebegea, Dorel Firescu, Iuliana Ivan, **Mihaela Crăescu**, Cristina Serban. Abordarea terapeutică la o pacientă cu neoplazii sincrone: hepatocarcinom și neoplasm de valva ilio-cecală. Presentare de caz. Confer 2017 Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași”, Iași 23-26 noiembrie 2017.

3. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Mihaela Dumitru, Dorel Firescu, Aurel Nechita, Dermatofibrosarcom protuberans, prezentare tip poster, Al 25-lea Congres Anual al Societății Române de Radioterapie și Oncologie Medicală (SRROM), 15-17 Octombrie, 2015

4. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Aurel Nechita. Debut particularity of non-Hodgkin lymphoma young patient. Congresul Național de Oncologie Medicală și Radioterapie, Sinaia 23-25.10.2014. Journal of Radiotherapy & Medical Oncology, 2014, Vol.20. Supplement. ISSN 1844-0770

5. Laura Rebegea, **Mihaela Crăescu**, Mihaela Dumitru, Cristina Saulea, Dorel Firescu. Diagnosis and treatment of brain metastases. Experience of radiotherapy department, Galati. Congresul National de Oncologie Medicală și Radioterapie, Sinaia 23-25.10.2014. Journal of Radiotherapy & Medical Oncology, 2014, Vol.20. Supplement. ISSN 1844-0770.

6. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Rodica Anghel, Aurel Nechita, Rodica Vasile. Breast non-Hodgkin lymphoma associated with onset breast cancer. Case report. Congresul National de Oncologie Medicală și Radioterapie, Sinaia 23-25 Octombrie 2014. Journal of Radiotherapy & Medical Oncology

Publicații în volumele unor simpozioane și conferințe naționale

1. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Dana Tutunaru, Livia Luculescu, Geta Badiu, Dorel Firescu, Aurel Nechita. Implicarea virusurilor HPV cu risc înalt oncogen în cancerogeneza cancerului de col uterin la femeile tinere cu vârste sub 40 de ani. Presentare tip poster în cadrul Congresului Național al Societății Române de Fiziopatologie cu participare internațională. Clasic și Modern în Fiziopatologie: O abordare integrativă în educație și cercetare. Iași, 07.05.2015-10.05.2015; lucrare publicată în extenso în volumul: „Clasic și modern în fiziopatologie. O abordare integrativă în educație și cercetare”, sub redacția prof. dr. Magda Bădescu. Iași: Editura ”Gr. T. Popa”, 2015:119-123. ISBN 978-606-544-310-5;

2. **Mihaela Crăescu**, Geta Badiu, Laura Rebegea, Aurel Nechita. Aspecte fiziopatologice și epidemiologice la copii și tineri cu limfom non Hodgkin. Presentare orală

în cadrul Congresului Național al Societății Române de Fiziopatologie cu participare internațională. "Clasic și Modern în Fiziopatologie: O abordare integrativă în educație și cercetare". Iași, 07-10.05.2015; lucrare publicată în extenso în volumul: „Clasic și modern în fiziopatologie. O abordare integrativă în educație și cercetare” sub redacția prof. dr. Magda Bădescu. Iași: Editura "Gr. T. Popa", 2015:87-90. ISBN 978-606-544-310-5.

3. Livia Luculescu, **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Dorel Firescu, Dana Tutunaru. Aspecte fiziopatologice și clinice în meningiomul anaplastic vertebral – debut cu sindrom de compresiune medulară. Prezentare orală în cadrul Congresului Național al Societății Române de Fiziopatologie cu participare internațională. "Clasic și Modern în Fiziopatologie: O abordare integrativă în educație și cercetare". Iași, 07-10.05.2015; lucrare publicată în extenso în volumul: „Clasic și modern în fiziopatologie. O abordare integrativă în educație și cercetare” sub redacția prof. dr. Magda Bădescu. Iași: Editura "Gr. T. Popa", 2015: 136-140. ISBN 978-606-544-310-5.

Lucrări prezentate în cadrul unor simpozioane naționale cu participare internațională

1. **Mihaela Crăescu**, Geta Badiu, Laura Rebegea, Aurel Nechita. Aspecte fiziopatologice și epidemiologice la copii și tineri cu limfom non-Hodgkin. Editura „Gr. T. Popa”; pag. 87-90, Iași, 2015. ISBN 978-606-544-310-5.

2. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Dana Tutunaru, Livia Luculescu, Geta Badiu, Dorel Firescu, Aurel Nechita. Implicarea virusurilor HPV cu risc înalt oncogen în cancerogeneza cancerului de col uterin la femeile tinere cu vârste sub 40 de ani. Editura „Gr. T. Popa”; pag. 119-123, Iași, 2015. ISBN 978-606-544-310-5.

3. Livia Luculescu, **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Dorel Firescu, Dana Tutunaru. Aspecte fiziologice și clinice în meningiomul anaplastic vertebral – debut cu sindrom de compresiune medulară. Editura „Gr. T. Popa”, Iași, 2015. pag. 136-140. ISBN 978-606-544-310-5.

4. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Aurel Nechita. Debut particularity of non-Hodgkin lymphoma young patient. Congresul Național de Oncologie Medicală și Radioterapie, Sinaia 23-25.10.2014. Journal of Radiotherapy & Medical Oncology, 2014, Vol.20. Supplement. ISSN 1844-0770.

5. Laura Rebegea, **Mihaela Crăescu**, Mihaela Dumitru, Cristina Saulea, Dorel Firescu. Diagnosis and treatment of brain metastases. Experience of radiotherapy department, Galati. Congresul National de Oncologie Medicală și Radioterapie, Sinaia 23-25.10.2014. Journal of Radiotherapy & Medical Oncology, 2014, Vol.20. Supplement. ISSN 1844-0770.

6. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Rodica Anghel, Aurel Nechita, Rodica Vasile. Breast non-Hodgkin lymphoma associated with onset breast cancer. Case report. Congresul National de Oncologie Medicala și Radioterapie, Sinaia 23-25.10.2014. Journal of Radiotherapy & Medical Oncology, 2014, Vol.20. Supplement. ISSN 1844-0770.

7. **Mihaela Crăescu**, Xenia Bacinschi. Particularitate de caz: Hormonorezistența dobândită după 3 ani. Prognosticul rezervat dat de creșterea PSA după radioterapie. Conferința Societății Române de Radioterapie și Zilele Medicale ale Institutului Oncologic "Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu" Bucuresti, 31 Octombrie - 2 Noiembrie, 2013, Bucuresti.

Lucrări prezentate în cadrul unor simpozioane/conferințe naționale fără participare internațională

1. Iancu Georgiana-Alina, Ivascu Paula-Alina, Frunza Ioana-Cristina, **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea. Neoplasm uroterial vezical asociat cu alt neoplasm – prezentare de caz și revizuirea datelor din literatura, în cadrul Sesiunii de Comunicari Stiintifice Studentesti a Facultatii de Medicina si Farmacie din Galati, 10-12 Mai 2018.

2. Manole Maria- Luana, Mangir Simona Ioana, Nicoleta Lungu, **Mihaela Crăescu**. Diagnosticul și tratamentul pacientului cu tumori multiple primitive, în cadrul Sesiunii de Comunicari Stiintifice Studentesti a Facultatii de Medicina si Farmacie din Galati, 10-12 Mai 2018.

3. Georgiana Ramona Calin, Iuliana Fratila, Ana- Maria Bodea, **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Neoplasme metacrone: Neoplasm mamar asociat cu neoplasm de col uterin. Prezentare de caz, în cadrul Congresului National cu participare internațională pentru Studenti, Farmacisti, Medici Rezidenti, Medici Dentisti, Asistenti Medicali și Moase "GALMED", editia a-VIII-a, 22-25 Martie 2018.

4. Gabriel Lacatusu, Andrei-Lucian Zaharia, **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea. Abordare terapeutică în neoplasmul mamar metastatic. Congresul National cu participare

internatională pentru Studenti, Farmacisti, Medici Rezidenti, Medici Dentisti, Asistenti Medicali si Moase “GALMED”, editia a-VIII-a, 22-25 Martie 2018.

5. Cristina Dimofte, **Mihaela Crăescu**, Geta Badiu, Tumori sincrone de vezica urinara si colon sigmoid, în cadrul Congresului National cu participare internatională pentru Studenti, Farmacisti, Medici Rezidenti, Medici Dentisti, Asistenti Medicali si Moase “GALMED”, editia a-VIII-a, 22-25 Martie 2018.

6. Laura Rebegea, Iuliana Ivan, **Mihaela Crăescu**, Dorel Firescu, Elena Dragnea, Mihaela Dumitru, Gina Patriche. Provocari de abordare terapeutica la un pacient cu tumora neuroendocrina de trahee. Presentare de caz. (Premiul 1), Zilele Medicale si Stiintifice ale Institutului Oncologic Bucuresti, Bucuresti, 17-19 mai , 2018

7. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea, Aurel Nechita, Mihaela Dumitru” Timom - prezentare de caz și revizuire date din literatura”, Confer 2017 Conferintele Institutului Regional de Oncologie Iasi, Iasi 23-26 noiembrie 2017.

8. Laura Rebegea, Dorel Firescu, Iuliana Ivan, **Mihaela Crăescu**, Cristina Serban. Abordarea terapeutica la o pacinta cu neoplazii sincrone: hepatocarcinom si neoplasm de valva ilio-cecala. Presentare de caz. Confer 2017 Conferintele Institutului Regional de Oncologie Iasi”, Iasi 23-26 noiembrie 2017.

9. Laura Rebegea, Livia Luculescu, **Mihaela Crăescu**. Meningiomul anaplazic spinal. Sedința Societatii de Chirurgie din Galati. 22 Martie, 2015

10. Mihaela Craescu, Laura Rebegea, Carmen Chelmus, Livia Luculescu, Aurel Nechita. Fibrosarcom la pacient cu boala Recklinghausen. Sedința Societatii de Chirurgie din Galati 22 Martie, 2015.

11. **Mihaela Crăescu**, Codruta Comsa, Monica Dragomir, Laura Rebegea, Aurel Nechita. Sindrom de compresie medulara la pacient cu limfom de tip Burkitt. A 27a conferinta Nationala de Hematologie si Oncologie Pediatrica, Bucuresti, 23-25. Aprilie, 2015.

12. **Mihaela Crăescu**, Coordonator: SL. Dr. Rebegea Laura; Spiradenocarcinom cu localizare coapsă – prezentare de caz. Congresul National pentru Studenti si Tineri Medici Rezidenti – Galati 27- 30 martie 2014.

13. **Mihaela Crăescu**, Laura Rebegea; Localizari rare neoplazice - prezentare de caz. Sedința Societatii de Chirurgie din Galati 20 martie 2014.