



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI**



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**  
**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**  
**REZUMAT**

**Conducător de doctorat :**

**PROF. UNIV. DR. CORIU DANIEL**

**Student doctorand:**

**PREDA OANA -DIANA**

**2024**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București*  
*Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910*  
*Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2*  
*+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722*

[www.umfcd.ro](http://www.umfcd.ro)



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI**



**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

***INTERACȚIUNEA MICROMEDIU-CELULĂ REED  
STERNBERG: IMPACTUL ASUPRA RĂSPUNSULUI  
LA TRATAMENT ȘI IDENTIFICAREA FACTORILOR  
DE PROGNOȘTIC ÎN EVOLUȚIA LIMFOMULUI  
HODGKIN***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. CORIU DANIEL**

**Student-doctorand:**

**PREDA OANA -DIANA**

**2024**

**Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București**  
*Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910*  
*Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2*  
*+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722*

[www.umfcd.ro](http://www.umfcd.ro)

## CUPRINS

**LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**LISTA ABREVIERILOR ȘI SIMBOLURILOR .....** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**INTRODUCERE .....** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**PARTEA GENERALĂ.....** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**Capitolul 1. Generalități în Limfomul Hodgkin .....** Error! Bookmark not defined.

1.1. Definiție..... **Error! Bookmark not defined.**

1.2. Incidența și mortalitatea .....

1.3. Epidemiologia .....

1.4. Etiopatogeneza .....

1.5. Diagnosticul și stadializarea Limfomului Hodgkin.....

1.6. Clasificarea histopatologică a Limfomului Hodgkin .....

1.6.1. Limfomul Hodgkin Clasic: Celulele HRS .....

1.6.2. Limfomul Hodgkin Clasic subtipul scleroză nodulară .....

1.6.3. Limfomul Hodgkin Clasic subtipul celularitate mixta .....

1.6.4. Limfomul Hodgkin Clasic subtipul sărac în limfocite/ depleție limfocitară.....

**Bookmark not defined.**

1.6.5. Limfomul Hodgkin Clasic bogat în limfocite .....

1.6.6. Limfomul Hodgkin cu predominanță limfocitară nodulară (NLPHL). **Error! Bookmark not defined.**

**defined.**

1.6.7. Rolul micromediului tumoral (TME) în patogeneza LH .....

1.7. Diagnostic diferențial.....

1.8. Factorii prognostici în LH .....

1.8.1. Factori legați de mediu .....

1.8.2. Factori legați de extensia bolii și încărcătura tumorală .....

1.8.3. Factori legați de pacient.....

1.8.4. Relevanța prognostică a caracteristicilor celulelor HRS ...

1.8.5. Relevanța prognostică a micromediului tumoral .....

1.8.6. Scoruri Prognostice .....

1.9. Caracteristici clinice și biochimice în Limfomul Hodgkin.....

**Capitolul 2. Tratamentul Limfomului Hodgkin .....** Error! Bookmark not defined.

2.1. Tratamentul de prima linie in stadiul incipient de boala.....

2.2. Tratamentul de primă linie în stadiul intermediar de boală .....

2.3. Tratamentul de primă linie în stadiul avansat de boală .....

2.4. Autotransplantul de celule stem periferice.....

2.5. Alotransplantul de celule stem periferice .....

2.6. Tratamentul Limfomului Hodgkin clasic în sarcină.....

2.7. Tratamentul Limfomului Hodgkin tip predominanta limfocitara nodulara ... **Error! Bookmark not defined.**

2.8. Complicațiile la distanță alte tratamentului Limfomului Hodgkin. **Error! Bookmark not defined.**

2.8.1. Cardiotoxicitatea..... **Error! Bookmark not defined.**

2.8.2. Toxicitatea Pulmonară ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.8.3. Dezvoltarea neoplaziilor secundare..... **Error! Bookmark not defined.**

2.8.4. Leucemie Mieloidă Acută și Sindroame Mielodisplazice .. **Error! Bookmark not defined.**

2.8.5. Cancerul de Sân..... **Error! Bookmark not defined.**

2.8.6. Cancerul de Tiroidă ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.8.7. Cancerul Gastrointestinal..... **Error! Bookmark not defined.**

2.8.8. Disfuncția Endocrină ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.8.9. Infertilitatea ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.8.10. Disfuncții Cognitive și Psihologice ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.8.11. Boala de Grefă contra Gazdei (GVHD) ..... **Error! Bookmark not defined.**

## II. PARTEA ORIGINALĂ..... **Error! Bookmark not defined.**

**Capitolul 3. Ipoteza de lucru și obiective generale** ..... **Error! Bookmark not defined.**

### **Capitolul 4. Experiența Unicentrică în Analiza Retrospectivă a Registrului Național de Limfom**

**Hodgkin din România** ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.1. Obiective ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.2. Materiale și metode ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.2.1. Tipul studiului ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.2.2. Subiecți și perioada de urmărire ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.2.3. Parametrii investigați ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.2.4. Analiza statistică..... **Error! Bookmark not defined.**

4.3. Rezultate ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.3.1. Distribuția pacienților în funcție de vârstă..... **Error! Bookmark not defined.**

4.3.2. Distribuția pacienților în funcție de sex ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.3.3. Distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență..... **Error! Bookmark not defined.**

4.3.4. Distribuția pacienților în funcție de stadiul bolii și prezența sau absența semnelor B de boală. .... **Error! Bookmark not defined.**

4.3.5. Distribuția pacienților în funcție de tipul histologic al bolii **Error! Bookmark not defined.**

4.3.6. Distribuția pacienților în funcție de statusul de performanță ECOG **Error! Bookmark not defined.**

4.3.7. Distribuția pacienților cu stadiu IV de boala în funcție de scorul IPSE**Error! Bookmark not defined.**

4.3.8. Distribuția pacienților cu determinări extranodale ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.3.9. Distribuția pacienților în funcție de prezența masei tumorale de tip Bulky la diagnostic ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.3.10. Distribuția pacienților în funcție de stadiul bolii și prezența sau absența masei tumorale de tip Bulky la diagnostic ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.3.11. Distribuția pacienților în funcție de stadiul bolii și prezența simptomelor B la diagnostic ..... **Error! Bookmark not defined.**

4.3.12. Distribuția pacienților în funcție de valorile albuminei și stadiul de boală la diagnostic ..... **Error! Bookmark not defined.**

- 4.3.13. Distribuția pacienților în funcție de valorile hemoglobinei și stadiul de boală la diagnostic ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.14. Distribuția pacienților în funcție de valorile leucocitelor și stadiul de boală la diagnostic ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.15. Distribuția pacienților în funcție de valorile limfocitelor și stadiul de boală la diagnostic ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.16. Distribuția pacienților în funcție de valorile CRP-ului și stadiul de boală la diagnostic ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.17. Distribuția pacienților în funcție de valorile LDH-ului și stadiul de boală la diagnostic ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.18. Distribuția stadiilor de boală în funcție de utilizarea diferitelor regimuri chimioterapice ca primă linie ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.19. Distribuția regimurilor chimioterapice de primă linie în funcție de stadiul bolii ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.20. Stadii IA, IIA prognostic favorabil ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.21. Stadiul IA, II A cu masă tumorală Bulky, I B, IIB..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.22. Stadiile III și IV de boala ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.23. Pacienții în stadiu IV de boala tratați cu ABVD și BEACOPPesc..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.23. Pacienții în stadiu IV de boală în era Brentuximab ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.24. Limfom Hodgkin rezistent / refractar ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.25. Supraviețuirea pacienților cu limfom Hodgkin ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.26. Prognostic și cercetare în desfășurare ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.3.27. Compararea datelor cu studii din literatura ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.4. Discuții și limitări ale studiului..... **Error! Bookmark not defined.**
- 4.5. Concluzii ..... **Error! Bookmark not defined.**

**Capitolul 5. Impactul Expunerii la terapia cu Brentuximab Vedotin asupra Populațiilor de Celule T și Rezultatele Clinice la Pacienții cu Limfom Hodgkin Avansat.....** **Error! Bookmark not defined.**

- 5.1. Obiectivele studiului..... **Error! Bookmark not defined.**
- 5.2. Materiale si metode ..... **Error! Bookmark not defined.**
  - 5.2.1. Tipul studiului ..... **Error! Bookmark not defined.**
  - 5.2.2. Subiecți și perioada de urmărire ..... **Error! Bookmark not defined.**
  - 5.2.3. Tehnici utilizate ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 5.2.3.1. Izolarea celulelor mononucleare din sângele periferic ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 5.2.3.2. Analiza viabilității celulelor ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 5.2.3.3. Analiza subseturilor de limfocite ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 5.2.3.4. Identificarea celulelor T reglatoare CD45+ CD4+ CD25+ CD127dim/ negFoxP3+ prin citometrie în flux..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 5.2.3.5. Setările aparatului utilizat pentru achiziția datelor .... **Error! Bookmark not defined.**
  - 5.2.4. Analiza statistică ..... **Error! Bookmark not defined.**
- 5.3. Rezultate ..... **Error! Bookmark not defined.**
  - 5.3.1. Stadiul de performanță ECOG și stadiul bolii..... **Error! Bookmark not defined.**
  - 5.3.2. Subtipuri histologice..... **Error! Bookmark not defined.**
  - 5.3.3. Caracteristici clinice..... **Error! Bookmark not defined.**
  - 5.3.4. Efecte adverse și complicații ce pot apărea în urma tratamentului cu Brentuximab **Error! Bookmark not defined.**
    - 5.3.4.1. Efecte adverse hematologice ..... **Error! Bookmark not defined.**

5.3.4.2. Neuropatie.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.3.5. Parametrii imunologici.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.3.5.1. Evoluția în timp a limfocitelor CD3 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.3.5.2. Evoluția în timp a limfocitelor T reg .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.3.5.3. Evoluția în timp a limfocitelor CD19.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.3.5.4. Evoluția în timp a limfocitelor NK.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.3.6. Prognosticul Limfomului Hodgkin stadiul IV în terapie cu AVD plus Brentuximab ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Bookmark not defined.</b>	
5.4. Discuții .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.5. Concluzii .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

<b>Capitolul 6. Complicațiile Asociate Tratatamentului cu Brentuximab Vedotin la Pacienții cu Limfom Hodgkin și Patologie Autoimună Concomitentă.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6.1 Obiectivul studiului .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6.2. Materiale și metode.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6.3. Rezultate .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6.4. Concluzii .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

**CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE .....** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**BIBLIOGRAFIE.....** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

**ANEXE:.....** ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

## INTRODUCERE

Limfomul Hodgkin reprezintă o malignitate hematologică derivată din limfocitul B din centrul germinal al ganglionilor limfatici sau din limfocitul B post-centru germinal, și în cazuri rare din limfocitul T. Celulele tumorale specifice acestei afecțiuni, cunoscute sub numele de celule Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS), sunt patognomonice și se caracterizează prin dimensiuni mari, fiind fie multinucleate, fie mari mononucleare. Aceste celule reprezintă însă doar o minoritate din masa tumorală, fiind înconjurată de un micromediu celular, acesta joacă un rol crucial în patogeneza și evoluția bolii [1].

Limfomul Hodgkin constituie aproximativ 10% din totalul limfoamelor nou diagnosticate, cu o incidență în Europa de 2,2 cazuri la 100.000 de persoane pe an și o rată a mortalității de 0,7 cazuri la 100.000 de persoane pe an. Boala este mai frecvent întâlnită la bărbați decât la femei, prezentând o distribuție bimodală a incidenței, cu un vârf în rândul adulților tineri și al celor peste 60 de ani. Diagnosticul limfomului Hodgkin trebuie realizat conform clasificării WHO. Histologic, limfomul Hodgkin se împarte în două subtipuri principale: varianta clasică și tipul cu predominanță limfocitară nodulară [1].

Tratamentul limfomului Hodgkin clasic a devenit unul dintre cele mai mari succese ale hematologiei moderne, cu o rată de vindecare care depășește 90% pentru pacienții cu boală în stadiu incipient și se apropie de aceeași valoare pentru pacienții cu boală avansată, atunci când se utilizează o terapie adaptată factorilor de risc [1]. Totuși, prognosticul favorabil al limfomului Hodgkin depinde în întregime de accesul la un sistem de sănătate modern, cu îngrijire medicală adecvată, care este, din păcate, indisponibilă în multe regiuni ale lumii [1].

Prezenta lucrare oferă o sinteză a epidemiologiei limfomului Hodgkin și rezumă cunoștințele actuale privind factorii de risc asociați, tratamentul personalizat, precum și complicațiile imediate și la distanță ale tratamentului. Alegerea acestei teze de doctorat se fundamentează pe importanța studierii interacțiunilor complexe dintre micromediul tumoral și celulele Reed-Sternberg, elemente centrale în patogeneza limfomului Hodgkin.

## PARTEA GENERALĂ

### 1. Generalități în Limfomul Hodgkin

Conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), limfomul Hodgkin este împărțit în două variante principale: Limfomul Hodgkin clasic (cHL) și Limfomul Hodgkin tip predominantă limfocitară nodulară (NPLHL)[1]. Aceste două forme de limfom Hodgkin se disting prin caracteristici clinice, morfologice, imunologice și moleculare specifice, care permit diferențierea lor prin examinare histopatologică și imunohistochimică. Limfomul Hodgkin clasic, care reprezintă aproximativ 95% din cazuri, se subclasifică în patru subtipuri histologice: scleroză nodulară, celularitate mixtă, limfom Hodgkin clasic bogat în limfocite și limfom Hodgkin clasic sărac în limfocite, sau depleție limfocitară [2].

**Incidența și mortalitatea** Limfomului Hodgkin variază considerabil geografic, fiind mai ridicate în țările industrializate comparativ cu cele în curs de dezvoltare. Mortalitatea este, de asemenea, mai mare în țările în curs de dezvoltare, reflectând accesul limitat la terapiile moderne, care pot vindeca majoritatea pacienților cu Limfom Hodgkin [3].

Până la 40% dintre Limfoamele Hodgkin sunt asociate cu prezența virusului EBV. Genomul viral poate fi găsit în celulele tumorale Reed Sternberg. Prezența genomului viral intracelular arată că infecția s-a produs înainte transformării tumorale. La pacienții cu Limfom Hodgkin asociat infecției cu HIV, prezența genomului viral s-a evidențiat în 80-100% cazuri. De asemenea, infecția cu EBV a fost asociată și cu alte malignități de centru germinativ, Limfoame Burkitt, Limfoame debutate posttransplant. Impactul infecției cu EBV este controversat [4].

Diagnosticul LH este stabilit prin examinarea histopatologică și imunohistochimică a secțiunilor din blocul de parafină care conține un fragment din biopsia ganglionară sau tumorală. Celula caracteristică a limfomului Hodgkin clasic (cHL), denumită celula Reed-Sternberg (RS), este mare, cu cel puțin doi nuclei și nucleoli frecvent eozinofili, iar varianta mononucleară este cunoscută drept celula Hodgkin. Imunohistochimic, celulele HRS sunt pozitive pentru CD30, iar CD15 este coexprimat în majoritatea cazurilor, deși poate fi absent în 20-25% din cazuri. CD45, BOB.1 și OCT-2 sunt de obicei negative, dar PAX5/BSAP



indică originea B celulară, deși expresia este mai slabă decât în celulele B reactive. CD20 este prezent în 30-40% din cazuri, dar adesea limitat la un subset de celule HRS [2]

Limfomul Hodgkin clasic (cHL) reprezintă un model complex al interacțiunilor dintre celulele tumorale Hodgkin-Reed Sternberg (HRS) și un micromediu tumoral (TME) imun activ, dar ineficient. Activarea aberantă a celulelor HRS, cauzată de mutații somatice, declanșează interacțiuni complexe cu diverse subseturi de celule imune, influențând progresia tumorii și rezistența la tratament. TME este esențial în cHL, unde celulele HRS, deși rare, sunt susținute de un microambient inflamator care constituie cea mai mare parte a masei tumorale. Genomul alterat al celulelor HRS activează căi de semnalizare care induc secreția de factori de creștere, chemokine și citokine, remodelând astfel TME și influențând migrarea și activarea leucocitelor [5], [6], [7].

Factorii de prognostic în Limfomul Hodgkin sunt esențiali pentru aprecierea evoluției bolii și pentru individualizarea tratamentelor în vederea obținerii celor mai bune rezultate terapeutice. Factori legați de mediu, includ statusul socio-economic, accesul la îngrijire medicală și disponibilitatea unei terapii adecvate. Pacienții din țările dezvoltate beneficiază de acces rapid la investigațiile necesare pentru diagnostic, la cele mai eficiente și moderne tratamente, inclusiv transplant medular în caz de recidivă, și la trialuri clinice pentru pacienții recăzuți sau refractari [8], [9]. Factori legați de extensia bolii și încărcătura tumorală, se referă la extinderea anatomică a tumorii, biologia tumorală și impactul tumorii asupra organismului gazdă. Extinderea bolii și volumul tumoral sunt factori esențiali pentru stratificarea strategiilor de tratament în limfomul Hodgkin. Factori legați de pacient cuprind: vârsta este cel mai important factor atunci când este analizată supraviețuirea globală și rămâne un factor independent și pentru supraviețuirea fără progresie și genul bărbații au un prognostic mai prost decât femeile [9], [10].

Simptomele constituționale, definite prin febră inexplicabilă  $>38^{\circ}\text{C}$ , transpirații nocturne abundente și pierdere în greutate  $>10\%$  din greutate, sunt un semn prezent în aproximativ 10-25% din pacienții cu boală în stadiu limitat și până la 70% din pacienții cu boală în stadiu avansat. Prezența simptomelor B este un factor de risc, în special în boala în stadiul II cu mase voluminoase, care nu este considerată o boală în stadiu limitat. Semnele B sunt cauzate de producția de citokine proinflamatorii de către țesutul tumoral Hodgkin, în special IL-1, TNF-alfa și IL-6 [11], [12], [13].

Caracteristicile biochimice ale LH: Anemia este frecvent întâlnită la pacienții cu HL, la aproximativ 40% dintre pacienți. De obicei, este o anemie normocitară ușoară până la moderată, cu caracteristici de anemie cronică simplă. Pragul pentru prognostic în IPS este 10,5 g/dl [11]. Modificările numărului și compoziției celulelor albe din sângele periferic sunt frecvente la diagnosticul HL și reprezintă factori prognostici. Modificările specifice sunt reprezentate de creșterea numărului de leucocite prin creșterea numărului de neutrofile, scăderea numărului limfocite, apariția monocitozei și eozinofiliei. În IPS, pragul prognostic pentru leucocite este 15.000/microL, pentru limfocitopenie este 600/microL sau mai puțin de 8%. Nivelurile scăzute de albumină serică sunt asociate cu un prognostic mai prost în multe neoplazii hematologice, inclusiv HL. Scorul IPS definește nivelurile de albumină de 4.0 g/dl ca prag. Rata de sedimentare a hematiilor, în ciuda caracterului său nespecific, este unul dintre cei mai vechi factori cu importanță prognostică pentru HL. Este încă utilizată pentru a defini HL în stadiu incipient ca favorabil sau nefavorabil. nivelurile crescute de B2M pot fi datorate eliberării crescute din activarea sau proliferarea sistemului imunitar sau scăderii clearance-ului renal. B2M este un marker prognostic în multe limfoame, inclusiv HL [7], [8], [11], [12].

Micromediul celular este o componentă esențială a țesutului tumoral, jucând un rol crucial în patogeneza cHL și NLPHL. Acesta furnizează celulelor tumorale factori de creștere și suprimă răspunsul imun antitumoral. Pe măsură ce celulele tumorale și cele reactive proliferază împreună, se dezvoltă o interacțiune complexă între ele. Celulele tumorale manipulează activ și adaptează mediul înconjurător în favoarea lor, dezvoltând mecanisme care le permit să evite răspunsul imun antitumoral [7].

## **2. Tratamentul Limfomului Hodgkin**

Tratamentul limfomului Hodgkin este determinat printr-o evaluare detaliată a stadiului bolii, a factorilor de prognostic, a vârstei și a comorbidităților pacientului. Regimul terapeutic ales respectă recomandările actuale din ghidurile naționale și internaționale, asigurând o abordare standardizată și optimizată în managementul acestei afecțiuni. Pentru stadializarea inițială este necesară anamneza completă, examenul clinic, imagistică completă care să includă FDG PET și CT al gâtului, toracelui, abdomenului și pelvisului [1].

### **Tratamentul de primă linie în stadiul incipient de boală**

Pacienții cu stadiu limitat de boală fără factori de prognostic nefavorabili, semne B sau mase tumorale bulky, se recomandă reducerea numărului de cicluri de chimioterapie (ABVD) la 2 cicluri pentru a limita toxicitatea la distanță, strategie urmată de iradiere 30 Gy la nivelul câmpului implicat (IFRT) [14], [15], [16], [17].

### **Tratamentul de primă linie în stadiul intermediar de boală**

Terapia combinată, ce include atât chimioterapie, cât și radioterapie, s-a dovedit că oferă o supraviețuire fără progresie (PFS) și o supraviețuire fără recidivă mai bune, deși nu s-au observat diferențe semnificative în supraviețuirea globală comparativ cu chimioterapia singură. Totuși, radioterapia nu a fost omisă din protocolul terapeutic, menținându-se ca parte integrantă a strategiei de tratament [15], [18], [19]. Opțiuni de prima linie: ABVD x 2 cicluri urmate de restadializare, cu următoarele opțiuni terapeutice în funcție de rezultatul PET-CT :

- Dacă PET-CT prezintă un scor Deauville de 1-3: se continuă fie cu 2 cicluri suplimentare de ABVD urmate de radioterapie, fie cu 4 cicluri de AVD în cazul în care se optează pentru omiterea radioterapiei [15], [18], [19].
- Dacă PET-CT este pozitiv (scor Deauville 4-5): se recomandă trecerea la 2 cicluri de BEACOPP escaladat, urmate de restadializare și radioterapie ISRT 30 Gy (scor Deauville 1-3) [15], [18], [19].
- În cazul în care, după cele 2 cicluri de BEACOPP escaladat, la examinarea PET-CT avem un scor Deauville de 4-5, se recomandă rebiopsierea. Dacă biopsia nu evidențiază prezența celulelor tumorale, se continuă cu radioterapie; în schimb, dacă biopsia confirmă prezența celulelor tumorale, boala trebuie considerată refractară, iar pacientul va continua tratamentul conform ghidurilor pentru boala refractară [15], [18], [19].

### **Tratamentul de primă linie în stadiul avansat de boală**

După un deceniu de dezbateri cu privire la terapia de primă linie, fie cu șase sau opt cicluri de ABVD, fie cu BEACOPP escaladat, pentru a echilibra optim șansele de vindecare

și riscul de complicații, abordările terapeutice individualizate, ghidate de factorii de risc și de răspunsul timpuriu la chimioterapie ghidat de FDG PET CT, au devenit standardul terapeutic[20][21].

O altă abordare o reprezintă asocierea brentuximab vedotin la AVD, rezultatele arătând ușoară îmbunătățire a răspunsului la tratament, dar regimul este însoțit de toxicitate și costuri crescute. După decenii de progrese semnificative, dar lente, în tratamentul HL în stadiu avansat, strategiile terapeutice personalizate au dus la îmbunătățirea opțiunilor de tratament [22], [23].

În eventualitatea bolii primar refractare, se recomandă confirmare histologică, dacă progresia are loc la nivelul altei grupe ganglionare. Biopsia nu este obligatorie dacă progresia e confirmată imagistic la nivelul localizării inițiale [21], [23], [24].

Terapia de salvare la pacienții cu boala recăzuta/refractară trebuie însoțită întotdeauna de consolidare cu autotransplant de celule stem periferice. Această abordare reprezintă standardul terapeutic în aceasta situație. Terapia de salvare trebuie personalizată fiecărui pacient în parte, luând în calcul terapia inițială, toxicitatea cumulativă a dozelor, comorbiditățile pacientului, și necesitatea de a obține recolta de celule stem periferice. Înainte de începerea chimioterapiei trebuie evaluată obligatoriu funcția cardiacă și pulmonară, și trebuie efectuat consult privind conservarea fertilității [1], [25].

Obiectivul terapiei de salvare îl reprezintă obținerea răspunsului complet la tratament confirmat PET CT, ce are impact major asupra supraviețuirii ulterioare, post autotransplant celule stem periferice. Toate terapiile de linia a doua sunt însoțite de toxicitate hematologică. Infecțiile și neutropenia febrilă apar la 10-24% dintre pacienți. Nefrotoxicitatea, hepatotoxicitatea, mucozita, toxicitatea digestivă sunt observate la mai puțin de 10% dintre pacienți. Recolta de celule stem este adecvată cu toate regimurile terapeutice [1], [25].

Autotransplantul de celule stem periferice reprezintă tratamentul standard pentru pacienții cu Limfom Hodgkin recăzuți sau refractari. Celulele stem hematopoietice mobilizate în sângele periferic reprezintă sursa de celule stem. Regimul de condiționare preferat depinde de experiența centrului, dar cel mai utilizat este regimul tip BEAM [26], [27], [28].

Allotransplantul de celule stem hematopoietice (allo-HCT) rămâne o strategie curativă importantă pentru pacienții cu Limfom Hodgkin clasic (cHL) care recidivează sau progresează după un transplant autolog (auto-HCT). Eficacitatea curativă a allo-HCT se bazează pe date obținute din analize retrospective și studii clinice de fază II, deși acestea au inclus un număr relativ mic de pacienți. Analizele comparative între pacienții care au efectuat allo-HCT și cei care nu au efectuat transplant din lipsa unui donator evidențiază un beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS) la pacienții allotransplantați. Indicațiile actuale ale EBMT pentru allo-HCT în cHL sunt prezentate în Anexa 8 [29].

Supraviețuitorii Limfomului Hodgkin prezintă un risc semnificativ de complicații cardiovasculare și pulmonare pe termen lung, precum insuficiență cardiacă și fibroză pulmonară, asociate cu utilizarea antraciclinelor și radioterapiei toracice. [30], [31], [32], [33]. Prevenția primară a riscului cardiovascular poate fi realizată prin măsuri de bază de gestionare eficientă a comorbidităților existente, precum hipertensiunea arterială, disfuncțiile cardiace (sistolice sau diastolice), aritmiile și tulburările metabolice [33], [34], [35], [36],[37], [38].

De asemenea, acești pacienți au un risc crescut de a dezvolta neoplazii secundare, incluzând leucemie mieloidă acută și cancere solide, ceea ce subliniază necesitatea monitorizării continue și a managementului eficient al comorbidităților.[39], [40], [41].

## **II. PARTEA ORIGINALĂ**

### **Ipoteza de lucru si obiective generale**

Prezenta lucrare oferă o sinteză a epidemiologiei Limfomului Hodgkin și rezumă cunoștințele actuale privind factorii de risc asociați, tratamentul personalizat, precum și complicațiile imediate și la distanță ale tratamentului. Alegerea acestei teze de doctorat se fundamentează pe importanța studierii interacțiunilor complexe dintre micromediul tumoral și celulele Reed-Sternberg, elemente centrale în patogeneza limfomului Hodgkin. Înțelegerea detaliată a modului în care micromediul influențează răspunsul la terapie este esențială pentru optimizarea regimurilor terapeutice și îmbunătățirea prognosticului pacienților. Celulele Reed-Sternberg exercită un rol pivotal în interacțiunile cu diverse

populații celulare din micromediul tumoral, incluzând celulele imune și stromale, determinând astfel nu doar evoluția tumorală, ci și sensibilitatea la tratamente. Prin identificarea markerilor prognostici asociați acestor interacțiuni, teza propusă poate contribui la o stratificare mai precisă a pacienților pe baza riscurilor individuale și la dezvoltarea unor abordări terapeutice personalizate. Deși regimurile actuale de tratament pentru limfomul Hodgkin au demonstrat eficacitate, acestea sunt asociate frecvent cu toxicități semnificative. Astfel, elucidarea mecanismelor prin care micromediul tumoral modulează răspunsul la tratament ar putea facilita dezvoltarea unor strategii terapeutice mai selective, cu un profil de toxicitate redus. Această direcție de cercetare are potențialul de a îmbunătăți nu doar prognosticul pacienților, ci și de a avansa cunoștințele în hematologie, deschizând noi perspective în ceea ce privește modularea terapeutică a micromediului tumoral pentru a potența eficiența tratamentelor existente.

În partea generală a lucrării am prezentat pe scurt date teoretice reprezentând stadiul actual al cunoașterii Limfomului Hodgkin, accentuând particularitățile legate de caracteristicile clinico-biologice ale pacienților, factorii de prognostic, opțiunile terapeutice și rezultatele terapiei adaptate stadializării corecte și factorilor de risc. Am introdus un subcapitol în care am subliniat importanța micromediului tumoral în evoluția ulterioară a bolii și mecanismele celulei tumorale de scapare imuna.

Lucrarea este esențială pentru îmbunătățirea managementului clinic al pacienților cu Limfom Hodgkin clasic, oferind date valoroase despre răspunsul la tratament și factorii de prognostic dintr-o cohortă tratată în România. De asemenea, contribuie la personalizarea terapiei și la dezvoltarea unor ghiduri clinice bazate pe dovezi, având potențialul de a îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții pacienților.

Teza de doctorat constă în 3 studii care au analizat datele pacienților diagnosticați și tratați în cadrul Clinicii de Hematologie Fundeni, în perioada 2017-2023 folosind platforma Registrului National de Limfom Hodgkin, registru patronat de Societatea Romana de Hematologie.

## **Studiul I: Experiența Unicentrică în Analiza Retrospectivă a Registrului Național de Limfom Hodgkin din România**

Limfomul Hodgkin (HL) este o afecțiune hematologică malignă a ganglionilor limfatici și a sistemului limfatic. Există două subtipuri principale: LH clasic (cHL) și HL cu predominanță limfocitară nodulară [42]. HL reprezintă aproximativ 10% din toate limfoamele. La nivel global, în 2020, această boală reprezenta 0.2% spre 0.4% din numărul total de cazuri de cancer nou diagnosticate [42]. Din păcate, în ultimul deceniu, literatura de specialitate existentă nu a oferit informații suficiente cu privire la evoluția bolii, rata de răspuns la tratament, rata de supraviețuire, și supraviețuirea fără progresie, protocoalele de tratament folosite și existența studiilor clinice pentru pacienții cu Limfom Hodgkin din zona Balcanilor. În urma examinării literaturii de specialitate, se poate constata un număr limitat de articole publicate în această zonă geografică.

Așadar, acest studiu își propune să analizeze în mod cuprinzător gradul de aderență la tratament în rândul pacienților diagnosticați cu limfom Hodgkin din România. În plus, studiul își propune să evalueze datele demografice, factorii de prognostic, să clasifice acești pacienți în funcție de factorii de risc, să urmărească folosirea protocoalelor internaționale în ceea ce privește alegerea tratamentului, să evalueze ratele de răspuns, supraviețuirea și supraviețuirea fără progresie, precum și folosirea metodelor moderne în decizia terapeutică. De asemenea, studiul urmărește să compare aceste informații cu date publicate din zona Balcanilor, oferind astfel o imagine de ansamblu a situației acestei regiuni geografice.

### **Materiale și metode**

Studiul este retrospectiv, de tip observațional, de cohortă. În studiu au fost incluși 182 de pacienți cu vârsta peste 18 ani care au fost diagnosticați cu Limfom Hodgkin în perioada 2017 – 2023 la Institutul Clinic Fundeni.

Criterii de excludere: pacienții ce nu au fost diagnosticați la Institutul Clinic Fundeni, pacienții care au decedat la prima internare sau care nu au revenit în clinica pentru continuarea tratamentului, pacienții cu vârsta sub 18 ani

Datele au fost preluate din Registrul Național de Limfom Hodgkin creat de Societatea Română de Hematologie. Studiul a fost aprobat de către Comisia Locală de Etică din cadrul

Institutului Clinic Fundeni (Nr. 24768). Toate datele din registru au fost revizuite și actualizate până la 31 decembrie 2023.

### **Analiza statistica**

Studiul a utilizat date de pe platforma națională privată limfom.srh.org.ro, care este o bază de date specializată utilizată de către medici din toată țara pentru a gestiona cazurilor de limfom. Platforma utilizează un sistem de management al bazelor de date relaționale structurate, mai exact MySQL, pentru a stoca și organiza informațiile clinice. Extragerea și prelucrarea datelor s-au realizat utilizând limbajul de programare PHP, fără a se folosi framework-uri suplimentare. Un set specific de criterii de selecție a fost utilizat pentru a crea un eșantion reprezentativ al tuturor cazurilor înregistrate pe platformă. Analiza a implicat dezvoltarea unor interogări SQL personalizate pentru a extrage date relevante, filtrarea și asocierea acestora. Ulterior, au fost utilizate scripturi PHP pentru manipulare și agregare.

Măsurile de securitate în platformă au fost sporite pentru a oferi o protecție suplimentară extragerii și utilizării datelor, asigurând o securitate cuprinzătoare. Datele colectate au fost anonimizate complet pentru a le proteja împotriva accesului neautorizat. Analiza statistică oferă informații valoroase privind tendințele și tiparele dintr-un subset specific de date, oferind o perspectivă axată pe cazurile care îndeplinesc criteriile de incluziune stabilite.

Rezultatele analizei sunt rezumate pe scurt în tabele și grafice statistice folosind instrumente HTML și MS Excel, facilitând interpretarea clară și prezentarea concluziilor studiului. Metodologia de prelucrare a datelor a fost dezvoltată cu meticulozitate pentru a garanta acuratețea și relevanța rezultatelor, aliniindu-se îndeaproape cu obiectivele specifice de cercetare.

Pentru a estima supraviețuirea fără progresia bolii (PFS), supraviețuirea fără boală (DFS) și supraviețuirea globală, a fost utilizată metoda Kaplan-Meier implementată în biblioteca lifelines în Python 3, în timp ce pentru vizualizarea curbelor a fost utilizată biblioteca matplotlib. Probabilitățile de supraviețuire au fost extrase la puncte de timp specifice (6, 12 și 36 de luni) și s-au efectuat teste log-rank pentru a compara statistic distribuțiile de supraviețuire între etape. În această analiză, Supraviețuirea fără progresie (PFS) a însemnat timpul până la înregistrarea răspunsului la boala progresivă (PD) sau a



decesului. Pacienții care au prezentat răspuns complet (RC), răspuns parțial (PR) sau boală stabilă (SD) nu au fost numărați drept pacienți care au progresat; supraviețuirea fără boală (DFS) a însemnat timpul după RC, fără recidivă ulterioară a bolii sau deces. În cazul în care prima linie de tratament nu a produs un răspuns CR, a fost atribuită o DFS de 0.

## Rezultate

Din totalul pacienților studiați 75,27% au avut vârsta  $\leq 45$  de ani, 19,78 % dintre pacienți au avut vârsta cuprinsă între 45 și 65 de ani, iar 3,85% au avut vârsta  $> 65$  de ani. Datele indică faptul că vârsta pacienților cu limfomul Hodgkin din România prezintă o distribuție bimodală a vârstei, similar tendințelor globale, cu vârfuri de incidență la adulții tineri și adulții în vârstă. Acest model demografic subliniază necesitatea unor inițiative de sănătate publică țintite către aceste grupe de vârstă, pentru a îmbunătăți strategiile de depistare precoce și intervenție (7).

Din populația de pacienți studiată, 47.25% au fost bărbați, iar 52.75% femei, raportul bărbați-femei a fost 0.90:1. Exista o diferență față de distribuția prezentată în literatura de specialitate unde sexul masculin este preponderent. Această disproporție de gen este posibil legată de anxietatea crescută în rândul femeilor din România în legătură cu diagnosticul și preferinței acestora de a apela la un centru medical universitar pentru tratament (87).

Datele din registru indică faptul că pacienții din mediul urban au, de obicei, un acces mai bun la îngrijire medicală, motiv pentru care majoritatea pacienților din studiu provin din zone urbane (61%). Această discrepanță între mediul urban (61%) și rural (39%), în ceea ce privește accesul la asistență medicală, duce la disparități în rezultatele tratamentului, pacienții din zonele rurale confruntându-se cu diagnostice întârziate, aderența redusă și complianța scăzută la tratament, și scheme terapeutice suboptimale.

Datele arată că 82 pacienți (45,06%) au fost diagnosticați cu boală în stadiu limitat (IA, IB, IIA, IIB), în timp ce 54,94% au fost diagnosticați cu boală în stadiu avansat (IIIA, IIIB, IVA, IVB). Exista o diferență semnificativă față de literatura de specialitate, unde pacienții diagnosticați în stadiile I și II, au reprezentat majoritatea. Aceasta diferență se păstrează și în cazul prezentei semnelor B, în prezentul studiu s-a observat un procent semnificativ de pacienți ce au prezentat semne B de boala la diagnostic 62.64%, față de literatura de specialitate [43].

S-a observat ca 60,99% din pacienții incluși în studiu au prezentat subtipul histologic cu scleroza nodulară, 28,57% au prezentat subtipul histologic cu celularitate mixtă, 3,85% au prezentat subtipul histologic bogat în limfocite, iar 2,20% subtipul histologic nodular cu predominantă limfocitară. Fenotipul imunohistochimic al celulelor HRS în NSCHL este cel clasic, însă asocierea cu virusul Epstein-Barr (EBV) este mai puțin frecventă în comparație cu alte subtipuri de cHL, în special cu celularitatea mixtă (MCCHL)[1], [42], [44]. Acest tip de distribuție este similar cu cel descris în literatura de specialitate [43]. De menționat că în lotul studiat s-a observat și un procent scăzut de pacienți (3,85%) cu subtip histologic neclasificabil. Subtipul histologic nu a putut fi clarificat, datorită cantității reduse de țesut tumoral (biopsie pe ac) sau folosirii pentru diagnostic a biopsiei osteomedulare.

IPS (Scorul International de Prognostic) este cel mai utilizat instrument pentru determinarea prognosticului, publicat de Grupul German de Studiu și folosit de mai bine de 25 de ani. IPS-ul este important pentru că oferă o metodă de a evalua riscul și de a anticipa evoluția bolii la pacienții cu limfom Hodgkin în stadiu avansat. În prezentul studiu în cazul pacienților diagnosticați în stadiu avansat de boală s-a observat că 66,67% au prezentat scor IPS 1.

În ceea ce privește masa tumorală de tip Bulky s-a observat un număr mai mare de pacienți ce nu au prezentat masa tumorală de tip Bulky la diagnostic 84,62%. Cu toate acestea 15,38% dintre pacienți au prezentat masa de tip Bulky, o valoare aproape dubla față de cea prezentată în studiul celor din *Balkan Medical Journal*, unde a existat un procent de 9% dintre pacienți diagnosticați acest tip de tumoră[43]. Din această diferență semnificativă se poate deduce o problemă de adresabilitate către serviciile de sănătate a pacienților din România, fapt ce se traduce prin prezentare la medic într-un stadiu avansat de boală.

Simptomele B au fost selectate conform NCCN, fiind reprezentate de: simptomele constituționale, definite prin febră inexplicabilă  $>38^{\circ}\text{C}$ , transpirații nocturne abundente și pierdere în greutate  $>10\%$ . S-a observat în acest studiu faptul că majoritatea pacienților ce au prezentat semne B la diagnostic au fost diagnosticați în stadiul IV (66,67%) și în stadiul III (65,22%) de boală. Acest lucru subliniază faptul că în mod real, procentul pacienților cu limfom Hodgkin stadiu limitat favorabil este mic, fapt ce ar putea explica rata mai mică de vindecare față de rata de vindecare raportată de literatura de specialitate. Totuși, prezenta

semnelor B de boala poate fi subiectiva, in functie de anotimp, profilul psihologic al pacientului, statusul hormonal.

### **Aspectele biochimice ale Limfomului Hodgkin**

Nivelurile scăzute de albumină serică sunt asociate cu un prognostic mai prost în multe neoplazii hematologice, inclusiv HL. Scorul IPS definește nivelurile de albumină de 4.0 g/dl ca prag. Majoritatea pacienților au prezentat la diagnostic valori normale ale albuminei (90,7%). Se observat ca majoritatea pacienților ce au prezentat valori scăzute ale albuminei au fost diagnosticați in stadiul III si IV de boala (6,60%). In ceea ce privește hipoalbuminemia se poate observa o diferență între pacienții diagnosticați cu stadii limitate de boala ce prezinta un procent mai scăzut de hipoalbuminemie fata de cei diagnosticați in stadii avansate de boala si se datorează probabil afectării hepatice in cadrul bolii, fapt ce scade sinteza de albumina.

Anemia este frecvent întâlnită la pacienții cu HL, la aproximativ 40% dintre pacienți conform datelor din literatura. De obicei, este o anemie cronica simpla, ușoară până la moderată, cu caracteristici de anemie cronica simpla. Pragul pentru prognostic în IPS este 10,5 g/dl [1]. Din totalul pacienților studiați s-a observat o predominanta a anemiei in rândul pacienților diagnosticați in stadiul III si IV de boala (22,50%) fata de cei diagnosticați in stadiu I sau II de boala. Din aceste rezultate se poate deduce faptul ca anemia reprezintă un indicator pentru prezenta unor stadii avansate de boala. După cum este descrisa si in literatura, anemia fiind chiar un factor de prognostic negativ [43].

Modificările numărului și compoziției celulelor albe din sângele periferic sunt frecvente la diagnosticul HL și reprezintă factori prognostici. Modificările specifice sunt reprezentare de numărului leucocite cu creșterea numărului neutrofile, scăderea numărului limfocite, apariția monocitozei si eozinofiliei [1]. Leucocitoza (leucocite > 15000/mm<sup>3</sup>) a fost înregistrata la puțin peste o treime din totalul pacienților, cu cea mai importanta preponderenta in rândul celor diagnosticați in stadiul III B si IVB de boala. Cu toate aceste nu exista o diferență semnificativa statistic între incidenta leucopeniei in rândul pacienților diagnosticați in stadiile incipiente fata de cei diagnosticați in stadii avansate de boala ( $p < 0,05$ ). Procentul celor ce au prezentata limfopenie a fost de 33,50% cu cea mai importantă

preponderanta in rândul celor diagnosticați in stadiul IIIB si IV B de boala (19.80%) caracteristica similara cu distribuția hipoalbuminemiei si a anemiei in rândul pacienților.

In patologia limfoamelor prezenta valorilor crescute ale proteinei C reactive (CRP) reflecta creșterea citokinelor inflamatorii, in particular valori crescute ale IL-6 (aceasta fiind asociata cu dezvoltarea proceselor maligne). In acest studiu la fel cum este prezentata si in literatura de specialitate, valoarea CRP-ului crescuta de regăsește in stadiile avansate de boala (III B, IVB) 28,60% fata de stadiile incipiente I A, IIA (5,50%), dar fără a atinge semnificația statistica ( $p > 0,05$ ).

Valorile LDH-ului reprezintă un important factor de prognostic in cazul limfomului non-Hodkin, in cazul limfomului Hodkin a fost destul de puțin studiat deși s-a demonstrat ca ar putea avea o valoare destul de mare ca si factor independent cu o semnificație mai importanta chiar fata de alți parametrii precum ar fi vârsta. In plus este un parametru obiectiv si ușor accesibil. In studiul nostru s-a demonstrat ca valorile crescute ale LDH-ului se asociază cu stadii avansate de boala IIIB, IVB (24,70%) fata de stadiile incipiente IA, IIA (2,70%), dar fără a atinge semnificația statistica ( $p < 0,05$ ).

### **Tratamentul în LH**

Au existat multe dezbateri cu privire la terapia de primă linie, fie cu administrarea a șase sau opt cicluri de ABVD, fie cu BEACOPP escaladat, pentru a echilibra optim șansele de vindecare și riscul de complicații. In prezent abordările terapeutice individualizate, ghidate de factorii de risc si de răspunsul timpuriu la chimioterapie ghidat de FDG PET CT , au devenit standardul terapeutic în multe țări dezvoltate[45]. In prezentul studiu s-a observat ca terapiile de tip ABVD cat si de tip BEACOPPesc au fost cel mai frecvent utilizate in stadiul II de boala, 49,60% respectiv 56,30% din totalul pacienților la care s-au utilizat aceste terapii. Rezultatele se aliniaza cu informațiile prezentate in literatura [43].

Stadii IA, IIA prognostic favorabil, in acest stadiu de boala sunt incluși pacienți ce prezinta afectare de o singura parte a diafragmei si de asemenea nu prezinta factori de prognostic negativ precum: masa tumorala de tip Bulky, semne B de boala sau un număr mare de grupuri ganglionare afectate. In prezentul studiu tuturor pacienților le-a fost administrat tratament chimioterapic. În stadiile inițiale de boala , terapia de tip ABVD a fost administrată în toate cazurile ca prima linie terapeutică; s-a observat că 26 din 34 de pacienți

(76.5%) au prezentat un răspuns complet la evaluarea intermediară. Patru pacienți ce nu au obținut inițial un răspuns complet și a fost nevoie de escaladarea tratamentului către BEACOP (1 pacient, 2.94%) sau BEACOPesc (3 pacienți, 8.82%), obținându-se un răspuns complet. În concluzie, 29 pacienți, reprezentând 85.3% din numărul total, au obținut un răspuns complet. Deși radioterapia în prezent este considerată parte obligatorie a schemei terapeutice pentru stadiile limitate, nu a fost administrată tuturor pacienților din acest studiu, cel mai probabil motivul fiind faptul că unii pacienți au ales să nu le fie administrată și au preferat administrarea a două cicluri de chimioterapie suplimentare. 93% dintre pacienții la care s-a folosit radioterapie în schema inițială, au avut răspuns complet la final de tratament. Majoritatea specialiștilor de radioterapie evită folosirea radioterapiei pe zona principală afectată și preferă să o administreze pe restul tumoral.

Stadiul IA, II A cu masa tumorală Bulky, I B, IIB, stadiu limitat de boala, dar cu prognostic nefavorabil prin prezenta de masa tumorală Bulky, sau semne generale de boala, stadiile I B, IIB. Abordarea terapeutică este mai agresivă decât cea utilizată în stadiile IA, IIA. Se inițiază în general administrarea regimului de tip ABVD pentru două cicluri, urmat de restabilizare imagistică. În funcție de rezultatul examenului PET-CT se decide viitoarea atitudine terapeutică. Tuturor pacienților cu acest stadiu de boala din totalul pacienților studiați (48, 26,4 %) le-a fost administrată regimul chimioterapic. În aceste stadii, terapia ABVD a fost administrată la 37 de pacienți (77,1 %) în prima linie; s-a observat că 25 din 48 de pacienți (52,1 %) au prezentat un răspuns complet la evaluarea intermediară cu menținerea acestuia. Trei dintre aceștia nu au obținut inițial un răspuns complet și a fost nevoie de escaladarea tratamentului către BEACOPP (1 pacient) sau BEACOPPesc (2 pacienți), ceea ce a dus la un răspuns complet în ambele situații. În concluzie, 28 de pacienți cărora le-a fost administrată terapia ABVD au obținut un răspuns complet.

Stadiul III și IV de boala, în aceste stadii sunt incluși pacienți cu limfom Hodgkin ce prezintă afectare regiunilor ganglionare de ambele părți ale diafragmului și/sau cu boala extinsă la nivelul unuia sau mai multor organe extra limfatice. În aceste stadii standardul este administrarea a 6 cicluri de chimioterapie indiferent de regimul terapeutic selectat. Regimul standard și cel mai utilizat este ABVD, dar în cazuri cu factori de prognostic nefavorabili, este necesar un tratament mai agresiv, precum până la 6 cicluri de regim BEACOPPesc. În cadrul acestui studiu, toți pacienții aflați în acest stadiu de boala (100) au urmat inițial tratament de tip chimioterapic. Majoritatea pacienților au fost tratați cu regimul ABVD, cu

o rată de răspuns complet la evaluarea intermediară de 52.54%. Șapte pacienți nu au obținut inițial un răspuns complet și a fost nevoie de escaladarea tratamentului către BEACOPPesc (6 pacienți) sau IGEV (1 pacient), ce a dus la un răspuns complet pentru acești pacienți. În concluzie în total, 62,7 % din pacienții cu limfom Hodgkin stadiu III sau IV tratați cu terapie ABVD au obținut un răspuns complet. Tratamentul BEACOPPesc a fost folosit în 6% din cazuri ca prima linie, în aceste stadii de boala cu o rată finală de răspuns complet de 33.33%. De asemenea pentru 17 pacienți s-a administrat tratament AVD plus Brentuximab vedotin ca tratament de prima linie, cu cea mai bună rată de răspuns (70.6%). Radioterapia a fost folosită mai rar pentru pacienții cu limfom Hodgkin aflați în stadiu III, IV datorită unei rate ridicate de răspuns complet după administrarea tratamentului chimioterapic, fără boală reziduală activă, confirmată prin examinarea PET CT cu un scor Deauville de  $\leq 3$ .

Limfomul Hodgkin rezistent sau refractar (RRHL) prezintă provocări clinice semnificative, necesitând adesea strategii de tratament mai agresive și multifacetate. Boala primar refractară este caracterizată prin lipsa de răspuns la terapia inițială, în timp ce recidiva se referă la reparația bolii după o perioadă inițială de remisiune [46], [47], [48]. Din cazurile urmărite în acest studiu, 38.46% (n=70) au avut nevoie de continuarea tratamentului din cauza unui răspuns suboptimal la tratament sau recidivei după terapia de prima linie. În stadiile IA și IIA, terapia folosită cel mai frecvent a fost ABVD, reprezentând 70.7% din cazuri. Pentru stadiile avansate, BEACOPPesc a fost terapia predominantă de linia a doua, reprezentând 45.5%. ICE/IGEV/DHAP a fost utilizată, de asemenea în stadiile avansate, ca terapie de linia a doua, în 41.7% din cazuri. Dintre pacienții care au avut nevoie de a doua linie de tratament, 17.1% au fost tratați cu auto transplant.

Pentru a estima supraviețuirea fără progresia bolii (PFS), supraviețuirea fără boală (DFS) și supraviețuirea globală, a fost utilizată metoda Kaplan-Meier implementată în biblioteca lifelines în Python 3, în timp ce pentru vizualizarea curbelor a fost utilizată biblioteca matplotlib. Probabilitățile de supraviețuire au fost extrase la puncte de timp specifice (6, 12 și 36 de luni) și s-au efectuat teste log-rank pentru a compara statistic distribuțiile de supraviețuire între etape. În această analiză, Supraviețuirea fără progresie (PFS) a însemnat timpul până la înregistrarea răspunsului la boala progresivă (PD) sau a decesului. Pacienții care au prezentat răspuns complet (RC), răspuns parțial (PR) sau boală stabilă (SD) nu au fost numărați drept pacienți care au progresat; supraviețuirea fără boală (DFS) a însemnat timpul după RC, fără recidivă ulterioară a bolii sau deces. În cazul în care

prima linie de tratament nu a produs un răspuns CR, a fost atribuită o DFS de 0. Similar situațiilor descrise și în literatura de specialitate, în acest studiu, pacienții diagnosticați în stadii incipiente au avut o supraviețuire fără progresia bolii mai mare față de cei diagnosticați în stadii avansate de boala. Între stadiul II și IV de boala existând o diferență care atinge semnificația statistică ( $p=0,0431$ ) în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii.

Rezultatele studiului nostru sunt similare cu cele ale studiului US SEER în ceea ce privește tipul histologic predominant, vârsta medie la diagnosticare, raportul bărbați: femei și prevalența stadiului avansat de boala la diagnostic. O diferență semnificativă între studiul nostru și studiul US SEER este numărul mic de pacienți diagnosticați cu stadiul I. Această discrepanță poate fi atribuită în mare parte absenței examinărilor PET-CT la momentul diagnosticului în studiul nostru, efectuându-se doar examinări CT. Această limitare a dus la o tendință de supra stadializare din cauza îngrijorărilor legate de o posibilă subestimare care ar duce la tratament insuficient și rata mai mare de eșec terapeutic, subliniind rolul crucial al imagisticii avansate în stadializarea precisă [49], [50][51](2). Stadiul avansat la diagnosticare este similar celui înregistrat în registrele din Balcani, o situație atribuită în principal reticenței pacienților de a se supune examinărilor medicale suplimentare, precum și lipsei de educație medicală. Pacientul evită prezentarea la medic, se auto tratează și temporizează prezentarea la medicul specialist. O altă problemă este lipsa de implicare a medicului de familie în orientarea pacientului, și prescrierea de antibiotice și terapie antiinflamatorie[49], [50][51]

## **Concluzii**

- Vârsta medie a pacienților diagnosticați a fost de 35 ani, dintre care 47.25% bărbați și 52.75% femei, rezultând un raport bărbați-femei de 0.90:1. Cei mai mulți dintre pacienți (75.27%) aveau 45 de ani sau sub 45 de ani, în concordanță cu tendința globală a HL de a afecta predominant indivizi mai tineri.
- Cel mai frecvent subtip histologic observat a fost scleroza nodulară, reprezentând 60.99% din cazuri, urmat de celularitate mixtă cu 28.57%.
- La momentul diagnosticării, stadiul II a fost cel mai frecvent (43.41%), urmat de stadiul IV (29.67%), indicând faptul că o proporție semnificativă de pacienți a fost diagnosticată în stadiu avansat. Boala în stadiu limitat (stadiile I și II) a fost

diagnosticată la 45.06% din pacienți, în timp ce boala în stadiu avansat (stadiile III și IV) a fost prezentă în 54.94% din cazuri.

- În stadiul inițial, toate cazurile au fost tratate cu terapia ABVD ca prima linie de tratament și s-a constatat că 26 din 34 de pacienți (76.5%) au prezentat un răspuns complet la evaluarea intermediară. Dintre pacienții rămași, 4 nu au obținut un răspuns inițial complet și au necesitat intensificarea tratamentului, lucru care a rezultat într-un răspuns complet pentru toți. Pe scurt, 29 pacienți, reprezentând 85.3% din total, au obținut un răspuns general complet.
- În stadiile IA, II A cu Bulky, I B, IIB, terapia ABVD a fost administrată la 37 de pacienți (77,1 %) în prima linie; s-a constatat că 25 din 48 pacienți (52,1 %) au prezentat un răspuns complet la evaluarea intermediară și l-au menținut. 4 pacienți nu au obținut un răspuns inițial complet și au necesitat intensificarea tratamentului, lucru care a rezultat într-un răspuns complet pentru toți (82,4 %). În concluzie, 28 pacienți tratați cu terapia ABVD au obținut un răspuns complet.
- În cohorta de pacienți cu limfom Hodgkin în stadiul IV, 45.9% (17) indivizi au urmat terapia de primă linie cu schema AVD (Adriamicină, Vinblastină și Dacarbazină) și Brentuximab vedotin. La evaluarea intermediară s-a constatat că 76.5% din pacienți au obținut un răspuns complet, indicând o rată globală de răspuns îmbunătățită.
- În stadiile III și IV, rata globală de răspuns la ABVD a fost de 50.85%, semnificativ mai mică decât rata de răspuns la AVD-Brentuximab, care a fost de 76.5%.
- Una dintre diferențele majore dintre studiul nostru și alte studii, precum studiul US SEER, este numărul mic de pacienți diagnosticat cu stadiul I.
- Această discrepanță poate fi atribuită în mare parte absenței examinărilor PET-CT la momentul diagnosticului în studiul nostru, efectuându-se doar examinări CT. Această limitare a dus la o tendință de supra stadializare din cauza îngrijorărilor legate de o posibilă subestimare, subliniind rolul crucial al imagisticii avansate în stadializarea precisă.



## **Studiul II. Impactul Expunerii la terapia cu Brentuximab Vedotin asupra Populațiilor de Celule T și Rezultatele Clinice ale Pacienții cu Limfom Hodgkin Avansat**

Limfomul Hodgkin (LH) este o afecțiune malignă hematologică, localizată în principal la nivelul ganglionilor limfatici și mai puțin preponderent la nivel extra ganglionar . LH este clasificat în LH clasic (LHc), care reprezintă în jur de 95% din cazuri, și un subgrup mai redus, limfomul Hodgkin nodular cu predominanță limfocitară (NLPHL), care reprezintă în jur de 5% din cazuri. Histologic LHc este caracterizat printr-un număr redus de celule Hodgkin mononucleare și celule Reed-Sternberg multinucleate (HRS), iar celulele predominant limfocitare (LP) sunt mai frecvente fiind o caracteristică a LHNPL [53], [54].

Micromediul tumoral prezent în LHc este modelat activ prin recrutarea de celule antrenate de un profil complex de factori de creștere, chemokine și citokine eliberate de celulele HRS. Mecanismele dezvoltate de celulele HRS creează un mediu imunodeprimat benefic pentru dezvoltarea tumorală dar în același timp pentru evitarea detectării de către sistemul imun [55]. Micromediul tumoral dezvoltat în LHc cuprinde în principal infiltrate de celule T, incluzând limfocite T citotoxice CD8+ (CTLs), celule T helper CD4+ (Th) și celule T reglatoare CD4+ (Tregs) [7].

Terapiile emergente, inclusiv blocarea punctelor de control imunitar și tratamentele țintite, pot influența activitatea limfocitelor Tregs și pot duce la apariția de reacții adverse. Prin urmare, este crucial să se găsească un echilibru între creșterea imunității antitumorale și minimizarea reacțiilor adverse, pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului în viitor. Eficacitatea BV a fost stabilită printr-un studiu clinic randomizat de fază III în care au fost studiate pacienții cu LH nou diagnosticați, precum și pacienții cu boală recidivantă sau refractară [56].

### **Obiectivele studiului**

Pentru a explora relația potențială dintre BV și Tregs în limfomul Hodgkin, studiul nostru a avut ca scop examinarea micromediului imun la pacienții cu HL stadiul IV înainte și după tratamentul cu BV. Mai exact, ne-am axat pe analizarea biomarkerilor exprimați în micromediul tumoral, analiza ce s-a demonstrat a avea semnificație prognostică în studiile recente. Biomarkerii evaluați în sângele periferic au fost reprezentați de: markerii ai celulelor

T reglatoare (Tregs) (CD4+CD25+CD127low/-, FOXP3+), markerul celulelor B (CD19+) și markerii celulelor T CD3, CD4 și CD8 care identifică celule T nespecifice, celule T-helper și respectiv celule T citotoxice și celulele NK.

### **Materiale și metode**

Studiul este unul prospectiv, de cohorta. Au fost incluși în studiu 15 pacienți diagnosticați cu Limfom Hodgkin clasic stadiul IV (stadiul avansat subliniind natura agresivă și diseminată a bolii la momentul diagnosticului). Studiul a aderat la principiile etice înscrise în Declarația de la Helsinki și a primit aprobare Consiliul de Etică al Institutului Clinic Fundeni (15417/29.03.2024). Consimțământul informat scris a fost obținut de la toți pacienții, în conformitate cu cerințele Regulamentului General privind Protecția Datelor (GDPR). Tuturor pacienților li s-a administrat ca și tratament de prima linie: doxorubicină, vinblastină, dacarbazină (AVD) plus Brentuximab vedotin, conform Ghidurilor Internaționale.

Mostre de sânge periferic au fost colectate în cadrul Departamentului de Hematologie al Institutului Clinic Fundeni, București, România, înainte și după tratament (cu o perioadă de urmărire de la 6 la 20 de luni). Pentru doi pacienți a fost nevoie de schimbarea tratamentului din cauza răspunsului parțial și progresia bolii.

### **Tehnici utilizate:**

- Izolarea celulelor mononucleare din sângele periferic: celulele mononucleare din sângele periferic (PBMCs) au fost izolate prin separare pe gradient de densitate cu Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare Biosciences, USA) cu o densitate de 1.077 g/ml. Numărul de PBMCs a fost estimat manual folosind albastru de tripan și hemocitometru.
- Analiza viabilității celulelor, s-a utilizat un kit Stem de reactivi (Beckman Coulter, USA), care a inclus un anticorp monoclonal murin (CD45-FITC Isoclonic Control-PE) și o vopsea de viabilitate (7-AAD) pentru a identifica și număra leucocitele viabile (populații CD45+) din PBMC proaspete sau decongelate prin citometria în flux.

- Analiza subseturilor de limfocite, pentru a calcula numărul absolut al subseturilor de limfocite, s-au adăugat 50  $\mu$ L de sânge integral anticoagulat bine mixat la tuburile BD Trucount™ împreună cu 20  $\mu$ L de reactant BD Multitest™ 6-color TBNK (Anticorpi marcați cu fluorocromi CD3 FITC, CD16 PE + CD56 PE, CD45 PerCP-Cy5.5, CD4 PE-Cy7, CD19 APC, CD8 APC-Cy7). Rezultatele au fost exprimate ca procentul din limfocite care sunt total celule T (CD3+), CD3+CD4+, CD3+CD8+, limfocite B (CD19+), și limfocite NK (CD3–CD16+ și/sau CD56+).
- Identificarea celulelor T reglatoare CD45+ CD4+ CD25+ CD127dim/negFoxP3+ prin citometrie în flux

### **Analiza statistica**

Datele au fost colectate în Excel și analizate utilizând Python 3. Librăria Pandas a fost utilizată pentru structurarea datelor, statistici pe coloane și selecția parametrilor de comparație, în timp ce Matplotlib a fost folosit pentru vizualizare. Testarea semnificației statistice pentru concentrația fiecărui tip de celulă între perioadele de timp a fost efectuată folosind Testul t Student cu două cozi furnizate de librăria SciPy. S-a considerat că valori P mai mici de 0.05 prezintă semnificație statistică. Întrucât pacienții s-au prezentat la vizitele de urmărire în momente diferite după inițierea tratamentului, valorile măsurate la 5-7 luni, 8-10 luni și 11-20 luni au fost grupate și utilizate pentru compararea numărului de celule.

### **Rezultate**

La 8-10 luni post-tratament s-a observat o scădere semnificativă a numărului de limfocite T CD3+, cu o scădere medie de la 80.4% la 74.45%, (având semnificație statistică  $p = 0.040$ ); cu toate acestea ulterior a urmat o revenire în intervalul de 11-20 luni la niveluri similare celor avute înainte de tratament.

Schimbările dinamice în populațiile de limfocite, în acest caz scăderea urmată de revenirea valorilor limfocitelor T CD3+, se aliniază cu tiparele de reconstituire imună constatate și în alte studii efectuate post-chimioterapie.

Populațiile de celule Treg au prezentat creșteri constante (de peste 3 ori valorile inițiale) după administrarea tratamentului. De la o valoare mediană de 0.38 % din totalul

limfocitelor înainte de tratament la 1.04 % în intervalul 8-10 luni ulterior la 1.43 % în intervalul 11- 20 de luni ( atingând semnificația statistică,  $p= 0.033$ ). Aceste schimbări dinamice în populațiile de limfocite, în acest caz creșterea semnificativă a populațiilor de celule Treg, este în concordanță cu literatura, indicând faptul că chimioterapia poate duce la o expansiune a celulelor T reglatoare, cu potențialul de a influența supravegherea imună și ratele de recidivă. Schimbările dinamice în populațiile de limfocite, în acest caz scăderea urmată de revenirea valorilor limfocitelor T CD3+, se aliniază cu tiparele de reconstituire imună constatate și în alte studii efectuate post-chimioterapie.

Pentru celulele CD 19 deși creșterea numărului acestor celule (B CD19+) nu a fost semnificativă statistic, valorile medii s-au dublat de la 4.3% înainte de tratament la 9.5% în intervalul 11-20 luni post-tratament, fără atingerea semnificației statistice ( $p= 0.165$ ).

Celulele NK, identificate ca limfocite CD3-CD56+CD16+ au înregistrat o creștere în primul an post-tratament, cu o valoare medie de 19.9% în intervalul 8-10 luni comparat cu valoarea medie de 11.3% observată înainte de administrarea terapiei; cu toate acestea, creșterea nu a fost semnificativă statistic ( $p= 0.116$ ).

Cercetarea prezenta a confirmat faptul că limfocitele T reprezintă cea mai abundentă componentă a micromediului în limfomul Hodgkin clasic (cHL). Studii anterioare au demonstrat că în experimentele in vitro se observa o supraexprimare selectivă a proteinei galectin-1 (Gal1), o proteină imunoregulatorie ce se leaga de glicani, în celulele Hodgkin Reed-Sternberg (HRSC) și celulele Hodgkin (HC) printr-un potentator dependent de AP1 (proteina de activare 1), precum și de TGF- $\beta$  (factorul de creștere și transformare beta-1). Aceste proteine contribuie la secreția de citokine Th-2 și la proliferarea celulelor T reglatoare CD4+/CD25high/FOXP3+ (celule T-reg).

Rolul celulelor B în limfomul Hodgkin clasic (cHL) rămâne în mod considerabil ambiguu. Celulele B non-maligne sunt abundente în limfomul Hodgkin nodular cu predominanță limfocitară, în care tratamentul cu anticorpi monoclonali anti-CD20 este eficient. Țintirea celulelor B prin administrarea de Rituximab, atât ca monoterapie, cât și în combinație cu regimurile standard de tratament, a arătat un potențial terapeutic.

Cu toate acestea, micromediul existent in limfomului Hodgkin clasic (cHL) rămâne în mare parte un teritoriu neexplorat, iar pentru a elucida natura complexa structurală și funcțională a acestuia este necesara utilizarea tehnicilor mai sus prezentate.

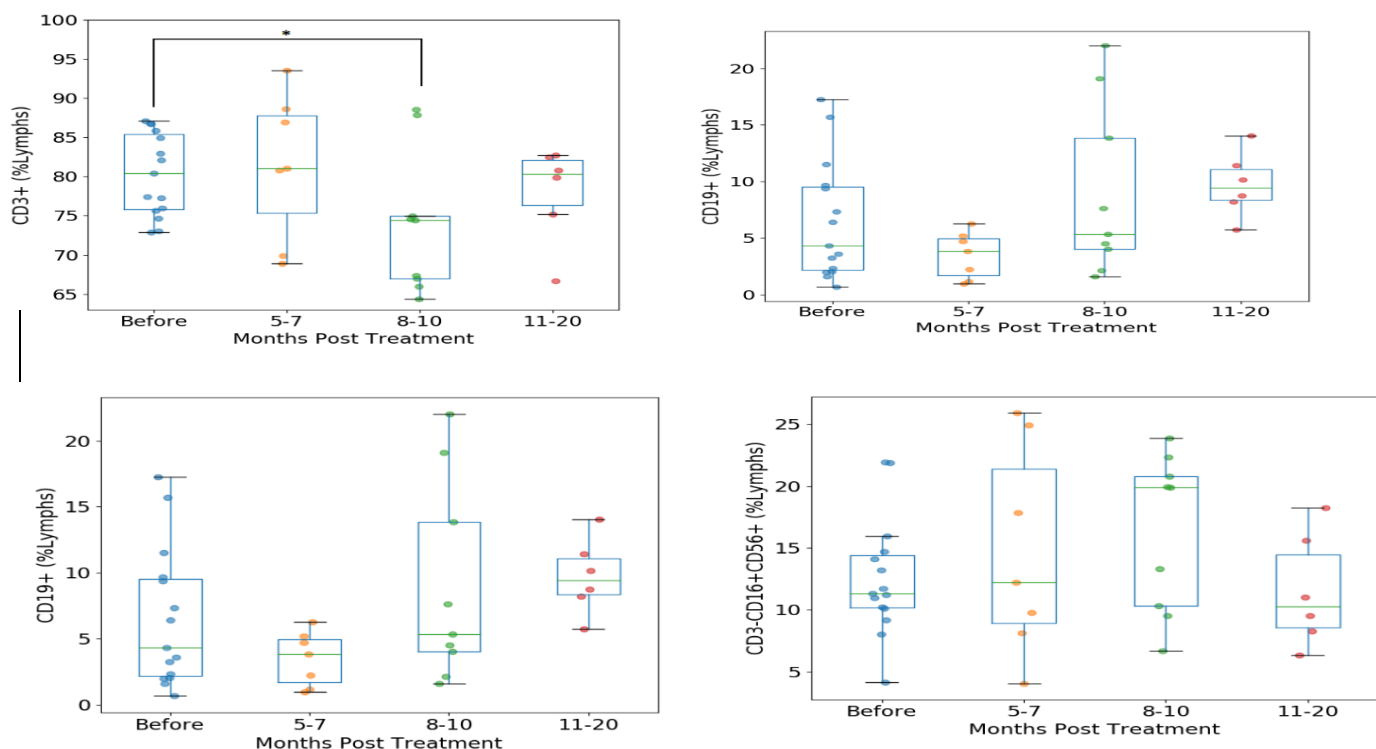


Figura 1. Evoluția in timp a celulelor micromedilui tumoral

## Contribuții personale

Lucrarea de față oferă o caracterizare detaliată a populației de pacienți diagnosticați cu Limfom Hodgkin în perioada 2017-2023 în Institutul Clinic Fundeni, cel mai mare spital din București, România și reprezintă cel mai mare studiu efectuat până la această dată în România, incluzând date demografice, stadiul bolii la diagnostic, date clinice, biologice, imagistice, precum și analiza factorilor prognostici, opțiunilor terapeutice folosite și evaluarea răspunsului la tratament. Această bază de date extinsă este remarcabilă deoarece permite o evaluare comprehensivă a profilului pacientului tipic dintr-o regiune geografică cu date puține publicate în literatură, oferind informații relevante asupra tendințelor de diagnostic și tratament, precum și asupra implementării ghidurilor de diagnostic și tratament.

Lucrarea analizează eficiența regimurilor terapeutice existente, cum ar fi ABVD și BEACOPP, dar și implementarea recentă a protocolului AVD + Brentuximab vedotin la pacienții cu stadiu IV de boală, pacienți care au cel mai prost prognostic în rândul pacienților

cu Limfom Hodgkin, precum și răspunsul pacienților la terapia de salvare și accesul la autotransplantul de celule stem. Acest aspect este deosebit de important deoarece permite evaluarea răspunsului terapeutic în funcție de stadiul de boală și de caracteristicile individuale ale pacienților, aspect ce contribuie la abordările terapeutice personalizate.

Originalitatea lucrării constă în contribuția la Registrul Național de Limfom Hodgkin. Introducerea pacienților în Registrul Național de Limfom Hodgkin constituie un aspect inovator, care facilitează compararea datelor naționale cu datele din literatură și ajută la identificarea problemelor de diagnostic și tratament și evaluează accesul la tratament în diferite zone ale țării. Această lucrare sprijină demersurile de cercetare viitoare și contribuie la îmbunătățirea politicilor de sănătate publică.

În Capitolul 2 al tezei am analizat impactul terapiei cu brentuximab vedotin asupra populațiilor limfocitare la pacienții cu Limfom Hodgkin în stadiul IV la diagnostic, apoi în dinamică, evidențiind creșterea semnificativă a populațiilor de celule Treg, aspect în concordanță cu literatura, indicând faptul că chimioterapia poate duce la expansiunea celulelor T reglatoare, cu potențialul de a influența supravegherea imună și ratele de recidivă.

Celulele NK au arătat, de asemenea, o creștere în primul an post-terapie, care, deși nesemnificativă statistic, este descrisă în literatura a fi corelată cu răspunsul favorabil la tratament. Concluziile subliniază complexitatea micromediului tumoral și necesitatea unor studii suplimentare pentru a înțelege pe deplin rolul diferitelor populații celulare în această boală.

În ultimul capitol al părții originale, am ales să prezint o serie de cazuri de pacienți cu Limfom Hodgkin stadiul IV nou diagnosticați, care au asociat patologie autoimună, patologie influențată de terapia cu Brentuximab vedotin. Aceasta reprezintă prima lucrare care descrie impactul terapiei cu Brentuximab vedotin la pacienții care asociază patologie autoimună.

## Bibliografie selectivă

- [1] A. Sureda, S. Corbacioglu, R. Greco, N. Kröger, and E. Carreras, “Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies The EBMT Handbook”.
- [2] A. Gallamini, M. Hutchings, and S. Ramadan, “Clinical presentation and staging of Hodgkin lymphoma,” *Semin Hematol*, vol. 53, no. 3, pp. 148–154, Jul. 2016, doi: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2016.05.005.
- [3] A. Moscona-Nissan, M. F. Mancilla-Osuna, A. Bardán-Duarte, and M. E. Rendón-Macías, “Classical Hodgkin lymphoma histologic subtypes distribution among geographical regions and correlation with Human Development Index,” *Health Sciences Review*, vol. 9, p. 100117, Dec. 2023, doi: 10.1016/J.HSR.2023.100117.
- [4] G. Massini, D. Siemer, and S. Hohaus, “EBV in Hodgkin Lymphoma,” *Mediterr J Hematol Infect Dis*, vol. 1, no. 2, p. 2009013, 2009, doi: 10.4084/MJHID.2009.013.
- [5] V. Menéndez, J. L. Solórzano, S. Fernández, C. Montalbán, and J. F. García, “The Hodgkin Lymphoma Immune Microenvironment: Turning Bad News into Good,” *Cancers 2022, Vol. 14, Page 1360*, vol. 14, no. 5, p. 1360, Mar. 2022, doi: 10.3390/CANCERS14051360.
- [6] G. Opinto, C. Agostinelli, S. Ciavarella, A. Guarini, E. Maiorano, and G. Ingravallo, “Hodgkin Lymphoma: A Special Microenvironment,” *J Clin Med*, vol. 10, no. 20, Oct. 2021, doi: 10.3390/JCM10204665.
- [7] V. Menéndez, J. L. Solórzano, S. Fernández, C. Montalbán, and J. F. García, “The Hodgkin Lymphoma Immune Microenvironment: Turning Bad News into Good,” *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 5, Mar. 2022, doi: 10.3390/CANCERS14051360.
- [8] R. D. Riley, W. Sauerbrei, and D. G. Altman, “Prognostic markers in cancer: the evolution of evidence from single studies to meta-analysis, and beyond,” *British Journal of Cancer 2009 100:8*, vol. 100, no. 8, pp. 1219–1229, Apr. 2009, doi: 10.1038/sj.bjc.6604999.
- [9] M. K. Gospodarowicz, B. O’Sullivan, and E.-S. Koh, “Prognostic Factors: Principles and Applications,” *TNM Online*, Jul. 2006, doi: 10.1002/0471463736.TNMP02.
- [10] D. G. Altman, “Studies Investigating Prognostic Factors: Conduct and Evaluation,” *TNM Online*, Jul. 2006, doi: 10.1002/0471463736.TNMP04.PUB2.
- [11] D. G. Altman, “Studies Investigating Prognostic Factors: Conduct and Evaluation,” *TNM Online*, Jul. 2006, doi: 10.1002/0471463736.TNMP04.PUB2.
- [12] R. D. Riley, W. Sauerbrei, and D. G. Altman, “Prognostic markers in cancer: the evolution of evidence from single studies to meta-analysis, and beyond,” *British*

*Journal of Cancer* 2009 100:8, vol. 100, no. 8, pp. 1219–1229, Apr. 2009, doi: 10.1038/sj.bjc.6604999.

- [13] L. Specht and N. I. Nissen, “Prognostic factors in Hodgkin’s disease stage IV,” *Eur J Haematol*, vol. 41, no. 4, pp. 359–367, Oct. 1988, doi: 10.1111/J.1600-0609.1988.TB00210.X.
- [14] A. Engert *et al.*, “Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin’s Lymphoma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 7, pp. 640–652, Aug. 2010, doi: 10.1056/NEJMOA1000067/SUPPL\_FILE/NEJMOA1000067\_DISCLOSURES.PDF .
- [15] C. Fermé *et al.*, “ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)–Groupe d’Étude des Lymphomes de l’Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial,” *Eur J Cancer*, vol. 81, pp. 45–55, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.EJCA.2017.05.005.
- [16] Y. Niu, Y. kai Shi, X. hui He, F. yi Feng, L. qiang Zhou, and D. zhong Gu, “Combined-modality therapy for 150 cases of early-stage Hodgkin’s lymphoma,” *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, vol. 30, no. 8, pp. 630–634, 2008.
- [17] A. K. Ng *et al.*, “Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin’s disease treated at age 50 or younger,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20, no. 8, pp. 2101–2108, Apr. 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.08.021/ASSET/IMAGES/G24FF2.JPEG.
- [18] H. T. Eich *et al.*, “Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin’s lymphoma: Final analysis of the german hodgkin study group HD11 trial,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 27, pp. 4199–4206, Sep. 2010, doi: 10.1200/JCO.2010.29.8018/ASSET/IMAGES/ZLJ9991004070002.JPEG.
- [19] B. Von Tresckow *et al.*, “Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin’s lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 9, pp. 907–913, Mar. 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807/ASSET/IMAGES/ZLJ9991021230005.JPEG.
- [20] A. M. Evens *et al.*, “The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496,” *Br J Haematol*, vol. 161, no. 1, pp. 76–86, Apr. 2013, doi: 10.1111/BJH.12222.
- [21] M. Sieber *et al.*, “Treatment of advanced Hodgkin’s disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin’s Lymphoma Study Group HD6 trial,” *Annals of Oncology*, vol. 15, no. 2, pp. 276–282, Feb. 2004, doi: 10.1093/ANNONC/MDH046.



- [22] B. von Tresckow *et al.*, “Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin’s lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials,” *Lancet Haematol*, vol. 5, no. 10, pp. e462–e473, Oct. 2018, doi: 10.1016/S2352-3026(18)30140-6.
- [23] J. M. Connors, S. M. Ansell, M. Fanale, S. I. Park, and A. Younes, “Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma,” *Blood*, vol. 130, no. 11, pp. 1375–1377, Sep. 2017, doi: 10.1182/BLOOD-2017-05-784678.
- [24] R. T. Hoppe *et al.*, “Hodgkin Lymphoma, Version 2.2012 Featured Updates to the NCCN Guidelines,” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 10, no. 5, pp. 589–597, May 2012, doi: 10.6004/JNCCN.2012.0061.
- [25] A. A. Moccia *et al.*, “Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma,” *Leuk Lymphoma*, vol. 58, no. 2, pp. 324–332, Feb. 2017, doi: 10.1080/10428194.2016.1193852.
- [26] A. Sureda *et al.*, “Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin’s lymphoma autografted after a first relapse,” *Ann Oncol*, vol. 16, no. 4, pp. 625–633, 2005, doi: 10.1093/ANNONC/MDI119.
- [27] A. Sureda *et al.*, “Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective,” *BMC Cancer*, vol. 20, no. 1, pp. 1–14, Dec. 2020, doi: 10.1186/S12885-020-07561-2/FIGURES/1.
- [28] Y. Samara and M. Mei, “Autologous Stem Cell Transplantation in Hodgkin Lymphoma—Latest Advances in the Era of Novel Therapies,” *Cancers 2022, Vol. 14, Page 1738*, vol. 14, no. 7, p. 1738, Mar. 2022, doi: 10.3390/CANCERS14071738.
- [29] A. Sureda *et al.*, “Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin’s lymphoma. Results of the HDR-ALLO study – a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation,” *Haematologica*, vol. 97, no. 2, p. 310, Feb. 2012, doi: 10.3324/HAEMATOL.2011.045757.
- [30] L. B. Travis, “The epidemiology of second primary cancers,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 15, no. 11, pp. 2020–2026, Nov. 2006, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0414/343703/P/THE-EPIDEMIOLOGY-OF-SECOND-PRIMARY-CANCERS.
- [31] K. C. Oeffinger, F. E. Van Leeuwen, and D. C. Hodgson, “Methods to Assess Adverse Health-Related Outcomes in Cancer Survivors,” *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 20, no. 10, pp. 2022–2034, Oct. 2011, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0674.

- [32] L. B. Travis, W. D. Wahnefried, J. M. Allan, M. E. Wood, and A. K. Ng, “Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors,” *Nature Reviews Clinical Oncology* 2013 10:5, vol. 10, no. 5, pp. 289–301, Mar. 2013, doi: 10.1038/nrclinonc.2013.41.
- [33] M. V. Maraldo *et al.*, “Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma,” *Annals of Oncology*, vol. 24, no. 8, pp. 2113–2118, Aug. 2013, doi: 10.1093/ANNONC/MDT156.
- [34] A. W. Bjerring *et al.*, “Long-term cardiac effects of modern treatment for Hodgkin’s lymphoma,” *Cardiooncology*, vol. 10, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/S40959-024-00222-4.
- [35] O. Hequet *et al.*, “Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults,” *J Clin Oncol*, vol. 22, no. 10, pp. 1864–1871, 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.06.033.
- [36] H. R. Tsai *et al.*, “Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin’s lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy,” *Am J Cardiol*, vol. 107, no. 3, pp. 472–477, Feb. 2011, doi: 10.1016/J.AMJCARD.2010.09.048.
- [37] T. L. B. *et al.*, “Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin’s disease,” *J. Natl. Cancer Inst*, vol. 94, pp. 182–192.
- [38] A. J. Swerdlow *et al.*, “Lung Cancer After Hodgkin’s Disease: A Nested Case-Control Study of the Relation to Treatment,” <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.6.1610>, vol. 19, no. 6, pp. 1610–1618, Sep. 2016, doi: 10.1200/JCO.2001.19.6.1610.
- [39] G. M. Dores *et al.*, “Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin’s disease: A population-based evaluation over 25 years,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20, no. 16, pp. 3484–3494, Aug. 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.09.038/ASSET/IMAGES/G19FF2.JPEG.
- [40] A. Sud, H. Thomsen, K. Sundquist, R. S. Houlston, and K. Hemminki, “Risk of second cancer in Hodgkin lymphoma survivors and influence of family history,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 14, pp. 1584–1590, May 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.70.9709/SUPPL\_FILE/DS\_2016.709709.PDF.
- [41] S. M. Castellino *et al.*, “Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study,” *Blood*, vol. 117, no. 6, pp. 1806–1816, Feb. 2011, doi: 10.1182/BLOOD-2010-04-278796.
- [42] S. Zhang *et al.*, “Hodgkin’s lymphoma: 2023 update on treatment,” *Cancer Biol Med*, vol. 21, no. 4, pp. 269–273, Apr. 2023, doi: 10.20892/J.ISSN.2095-3941.2023.0427.
- [43] S. Kiliçkap *et al.*, “Clinical Features and Prognostic Factors of Hodgkin’s Lymphoma: A Single Center Experience,” *Balkan Med J*, vol. 30, no. 2, pp. 178–185, 2013, doi: 10.5152/BALKANMEDJ.2012.110.

- [44] W. D. Lewis, S. Lilly, and K. L. Jones, "Lymphoma: Diagnosis and Treatment," *Am Fam Physician*, vol. 101, no. 1, pp. 34–41, Jan. 2020, Accessed: May 26, 2024. [Online]. Available: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0101/p34.html>
- [45] A. Engert and A. Younes, Eds., "Hodgkin Lymphoma," 2020, doi: 10.1007/978-3-030-32482-7.
- [46] B. von Tresckow and C. H. Moskowitz, "Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma," *Semin Hematol*, vol. 53, no. 3, p. 180, Jul. 2016, doi: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2016.05.010.
- [47] "Treatment of relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma - Uptodate Free." Accessed: Jul. 02, 2024. [Online]. Available: <https://pro.uptodatefree.ir/Show/4765>
- [48] C. Moskowitz, "An update on the management of relapsed and primary refractory Hodgkin's disease," *Semin Oncol*, vol. 31, no. 2 SUPPL. 4, pp. 54–59, Apr. 2004, doi: 10.1053/J.SEMINONCOL.2004.02.016.
- [49] R. N. Maddi *et al.*, "Clinical profile and outcome of adult Hodgkin lymphoma: Experience from a tertiary care institution," *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, vol. 36, no. 4, pp. 255–260, Oct. 2015, doi: 10.4103/0971-5851.171550/ID/OR\_20/BIB.
- [50] P. Ganesan *et al.*, "Hodgkin's lymphoma-long-term outcome: An experience from a tertiary care cancer center in North India," *Ann Hematol*, vol. 90, no. 10, pp. 1153–1160, Oct. 2011, doi: 10.1007/S00277-011-1262-8/METRICS.
- [51] S. Laskar *et al.*, "Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need?," *J Clin Oncol*, vol. 22, no. 1, pp. 62–68, 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.01.021.
- [52] C. R. Flowers, P. Shenoy, A. Maggioncalda, and N. Malik, "Incidence patterns and outcomes for hodgkin lymphoma patients in the United States," *Adv Hematol*, vol. 2011, 2011, doi: 10.1155/2011/725219.
- [53] D. Aldinucci, C. Borghese, and N. Casagrande, "Formation of the Immunosuppressive Microenvironment of Classic Hodgkin Lymphoma and Therapeutic Approaches to Counter It," *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 10, May 2019, doi: 10.3390/IJMS20102416.
- [54] R. Tamma *et al.*, "The Tumor Microenvironment in Classic Hodgkin's Lymphoma in Responder and No-Responder Patients to First Line ABVD Therapy," *Cancers (Basel)*, vol. 15, no. 10, p. 2803, May 2023, doi: 10.3390/CANCERS15102803.
- [55] M. Bienz, S. Ramdani, and H. Knecht, "Molecular Pathogenesis of Hodgkin Lymphoma: Past, Present, Future," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 18, pp. 1–16, Sep. 2020, doi: 10.3390/IJMS21186623.

[56] W. Hanel, A. F. Herrera, and N. Epperla, “Management of classical Hodgkin lymphoma: a look at up to date evidence and current treatment approaches,” *Exp Hematol Oncol*, vol. 11, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/S40164-022-00360-4.

1. **PREDA OD**, BADELITA S, URSULEAC I, STOIA R, VASILICA M, BARDAS A, et al. Real-Life Data, a Retrospective Report from Romania Hodgkin’s Lymphoma Registry - Single Center Experience.

Documenta Haematologica - Revista Romana de Hematologie. 2024 Jul 30 [cited 2024 Aug 30];2(2):51–63.

Link: <https://www.dhrrh.ro/wp-content/uploads/2024/07/DHRRH-2024-2-art1.pdf>

#### **Indexat PubMed**

#### **Capitolul 4 (pagina 46-79)**

2. **PREDA OD**, Bădeliță S, Ursuleac I, Irimia RM, Balanica S, Cojocaru M, et al. Complications of Brentuximab Therapy in Patients with Hodgkin’s Lymphoma and Concurrent Autoimmune Pathology—A Case Series. *Hematol Rep*

Link: <https://doi.org/10.3390/hematolrep16020030>

#### **Factor de impact 1.1**

**Indexare:** Pub Med

#### **Capitolul (pagina 94-112)**