

**Δεδομένα πραγματικού κόσμου στο Διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα
Λέμφωμα (DLBCL): σύγκριση της αποτελεσματικότητας
χημειοθεραπευτικών συνδυασμών και της επίδρασης κλινικών
ιστολογικών, προγνωστικών και οικονομοτεχνικών παραμέτρων στην
επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης της νόσου αλλά και επιμήκυνση
της επιβίωσης**

**ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: ΣΠΑΝΟΥΔΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΣΥΜΕΩΝΙΔΟΥ ΜΑΡΙΑΝΘΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το DLBCL είναι ο πιο κοινός τύπος υψηλής κακοήθειας του λεμφώματος μη-Hodgkin (NHL) και αντιπροσωπεύει έως και το 40% των κρουσμάτων λεμφώματος παγκοσμίως. Είναι εξαιρετικά ετερογενές, με μεταβλητή παθογένεση και κύτταρο προέλευσης.

Δεκαετίες επιτήρησης αναφορικά με την σοβαρότητα του DLBCL στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη και σε άλλες περιοχές υψηλού εισοδήματος έχουν βοηθήσει στην αποσαφήνιση του βάρους της ασθένειας.

Οι ασθενείς κατατάσσονται σε τέσσερα στάδια βαρύτητας της νόσου (I έως IV) μαζί με το πρόσθεμα A ή B. Η σταδιοποίηση αφορά τα γενικά συμπτώματα, την βαρύτητα της πάθησης και την πρόγνωση για την οποία απαιτείται η λήψη πλήρους ιστορικού, η προσεκτική φυσική εξέταση, η εκτίμηση του ασθενούς με βάση την κλίμακα φυσικής κατάστασης ECOG (Performance Status) οι εργαστηριακές εξετάσεις, όπως η γενική αίματος, η ηπατική και νεφρική λειτουργία.

Το προγνωστικό σύστημα που ομόφωνα εφαρμόζεται από το 1993 για τα επιθετικά λεμφώματα είναι ο διεθνής προγνωστικός δείκτης (International Prognostic Index- IPI)(IPI, 1993). Ουσιαστικά πρόκειται για ένα τρόπο προκειμένου να αποφασιστεί ποιος ασθενής έχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης του λεμφώματος μετά την θεραπεία.

Η έρευνα μας στοχεύει να αναδείξει την αποτελεσματικότητα των χημειοφαρμακευτικών συνδυασμών που χορηγούνται σε ασθενείς με DLBCL. Στόχος είναι η ανάδειξη της σημασίας των προγνωστικών παραμέτρων όπου η θεραπεία που θεωρείτε ως Gold Standard (RCHOP) δεν οδηγεί σε μεταβολική ύφεση της νόσου με PET/CT (CMR) ή αν το επιτύχει η CMR δεν έχει ισχυρή προγνωστική αξία ως προς τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου.

Με αυτό τον τρόπο θα προτείνουμε σε υποομάδες ασθενών με DLBCL με βάση ιστολογικά, κλινικά, βιοχημικά, κοινωνικά και μεταβολικά κριτήρια την θεραπεία με διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα ή διαφορετική στρατηγική θεραπείας με χρήση των υπάρχοντων σχημάτων.

Πιο συγκεκριμένα θα εκτιμηθεί αναδρομικά σε πληθυσμό που έχει λάβει την ίδια θεραπεία η αποτελεσματικότητα του RCHOP με:

- i. Επίτευξη πλήρους ύφεσης με PET/CT μετά το τέλος της θεραπείας
- ii. Το διάστημα ελεύθερο υποτροπής της νόσου PFS
- iii. Η ολική επιβίωση

Θα γίνει απόπειρα ταξινόμησης των σημαντικότερων παράγοντων που επηρεάζουν τα 3 ανωτέρω καταληκτικά σημεία σε ασθενείς με DLBCL που έλαβαν RCHOP μέσω της παραγοντικής ανάλυσης καθώς και η δημιουργία cluster, όσον αφορά τους παράγοντες: Ιστολογική ταξινόμηση (GC vs non-GC, Δείκτης πολλαπλασιασμού Ki67), ηλικία, εθνικότητα, κοινωνικοοικονομικό στάτους και IPI.

Παράλληλα θα πραγματοποιηθεί Μετα-ανάλυση δεδομένων βιβλιογραφίας με σκοπό την σύγκριση των θεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες για την θεραπεία του DLBCL.

Η παραπάνω μελέτη είναι πρωτότυπη, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την εκτίμηση του μεγέθους δείγματος που θα επιτρέψει την ανίχνευση μιας πιθανής διαφοράς, εφόσον υπάρχει, με την απαραίτητη ισχύ. Θα οριστεί, συμβατικά, ως αρχικό μέγεθος δείγματος ($n=250$).

Το δείγμα θα εξεταστεί στην Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική Του Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης – Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης για να υποβληθεί σε στατιστική ανάλυση και εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων, όσον αφορά την θεραπεία του DLBCL.

Για την στατιστική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το στατιστικό πακέτο S.P.S.S 24.0. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίζεται στο $\alpha=0.05$. Θα χρησιμοποιηθεί ο δείκτης Kaplan και Meier για να εκτιμηθεί η συνάρτηση επιβίωσης στην ομάδα των παρατηρήσεων μας. Για τον έλεγχο της διαφοράς ανάμεσα σε δύο καμπύλες επιβίωσης, υπάρχουν 3 στατιστικά κριτήρια. Κριτήριο Mantel-Cox, το κριτήριο Breslow και το κριτήριο Tarone-Ware. Επίσης, συμπεράσματα θα διεξαχθούν και από την Παραγοντική Ανάλυση, όσον αφορά τους παράγοντες που επηρεάζουν την πάθηση. Φυσικά θα εξεταστούν όλες οι δυνατές περιπτώσεις επίδρασης παραγόντων σε μία μεταβλητή αλλά και όλες οι δυνατότητες εξαγωγής στατιστικών συμπερασμάτων.

**Real-world data on Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL):
comparison of the effectiveness of chemotherapeutic combinations
and the effect of clinical histological, prognostic and economic
parameters on achieving and maintaining disease remission and
prolonging survival**

SUMMARY

DLBCL is the most common type of high-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and accounts up to 40% of lymphoma cases worldwide. It is highly heterogeneous, with variable pathogenesis and cell of origin.

Decades of monitoring of DLBCL in the United States, Europe, and other high-income areas have helped to clarify the severity of the disease.

Patients are classified into four stages of severity of the disease (I to IV) together with the appendix A or B. The staging concerns the general symptoms, the severity of the disease and the prognosis for which a complete history is required, careful physical examination, assessment of the patient condition based on the ECOG (Performance Status) scale, laboratory tests, such as general blood, liver and kidney function.

The prognostic system that has been unanimously applied since 1993 for aggressive lymphomas is the International Prognostic Index (IPI) (IPI, 1993).

The purpose of our research is to highlight the effectiveness of chemotherapeutic drugs administered to patients with DLBCL. Moreover we will show over that the importance of prognostic parameters where the treatment considered as Gold Standard (RCHOP) does not lead to metabolic remission of the disease with PET / CT (CMR) or if CMR is succeeded does not have a strong prognostic value in terms of recurrence risk. disease.

As a result we will propose to groups of patients with DLBCL based on histological, clinical, biochemical, social and metabolic criteria a treatment with different treatment regimens or different treatment strategy using the existing regimens.

The effectiveness of RCHOP will be assessed retrospectively in a population that has received the same treatment with:

- i. Achieve complete remission with PET / CT after the end of treatment
- ii. The free recurrence period of PFS disease
- iii. Overall survival

An attempt will be made to classify the most important factors affecting the three endpoints in DLBCL patients who received RCHOP through factor analysis and create cluster analysis. The factors which will be examined are Histological classification (GC vs non-GC, Ki67 Multiplication Index), age, nationality, socioeconomic status and IPI.

At the same time, a systematic review and a meta-analysis of literature data will be performed in order to compare the treatment regimens used in clinical trials for the treatment of DLBCL.

The study is original as a result there are no available data to estimate the sample size and it will be conventionally defined as the initial sample size ($n = 250$).

The sample will be examined at the Medical School of Democritus University of Thrace where a statistical analysis will be performed and draw useful conclusions for the treatment of DLBCL.

The statistical package S.P.S.S 24.0 will be used for the statistical analysis. The significance level is set at $\alpha = 0.05$. The Kaplan and Meier index will be used to estimate the survival function in our observation group. To control the difference between two survival curves, there are 3 statistical criteria. Mantel-Cox criterion, Breslow criterion and Tarone-Ware criterion. Conclusions will also be drawn from the Factor Analysis, regarding the factors that affect the disease. All possible cases of influence of factors on a variable will be examined, as well as all the possibilities of drawing statistical conclusions.