

UNELE CONSIDERAȚII  
DE ASPECTE CLINICE ȘI TRATAMENT  
ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN DIGESTIVE

Natalia BOTNARU-DUB

IMSP Institutul Oncologic din Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).18](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).18)

Rezumat

**Introducere.** Tractul gastro-intestinal este cea mai frecventă localizare primară pentru limfoamele non-Hodgkin (LNH) extraganglionare, iar din cauza simptomelor nespecifice, diagnosticul poate fi întârziat. Tratamentul combinat sau complex permite un control bun al tumorii. **Scopul lucrării** a constat în evaluarea aspectelor clinice și de tratament ale LNH digestive pentru optimizarea tacticii terapeutice. **Materiale și metode.** Au fost studiate aspectele clinice și de tratament la un eșantion de 55 de pacienți cu diagnosticul de LNH digestiv. **Rezultate.** S-a determinat că LNH digestive s-au dezvoltat mai frecvent la bolnavii cu vârsta cuprinsă între 51 și 60 de ani (34,5%). Localizarea gastrică a fost constatată cel mai frecvent (76,4%). Deși afectarea esofagului are loc extrem de rar, în această perioadă a fost înregistrat un astfel de caz. Conform gradului de răspândire a procesului tumoral, majoritatea pacienților au fost diagnosticați în stadiul IV (61,8%), demonstrând o adresabilitate tardivă și un prognostic nefavorabil în perspectivă. În ceea ce privește tratamentul; chimioterapia a fost cea mai frecventă metodă utilizată, urmată de asocierea cu tratamentul chirurgical. Radioterapia a fost folosită cu scop de consolidare a efectului terapeutic, cu un control bun al tumorii sau cu scop paliativ. **Concluzii.** Terapia combinată și complexă poate crește semnificativ eficacitatea tratamentului și poate reduce frecvența recidivelor, contribuind astfel la îmbunătățirea ratei de supraviețuire a pacienților cu LNH digestiv.

**Cuvinte-cheie:** Limfom non-Hodgkin, tract gastro-intestinal, tratament, chirurgie, chimioterapie, radioterapie

Summary

**Some considerations of clinical aspects and treatment in digestive non-Hodgkin's lymphomas**

The gastrointestinal tract is the most common primary location for extranodal non-Hodgkin lymphomas (NHL), and due to nonspecific symptoms, diagnosis may be delayed. Combined or complex treatment allows good tumor control. **The purpose** of the paper was to evaluate the clinical and treatment aspects of digestive NHL for the optimization of therapeutic tactics. **Material and methods.** The clinical and treatment aspects of 55 patients diagnosed with digestive NHL were studied. **Results.** It was determined that digestive NHLs developed more frequently in patients aged 51-60 years (34,5%). Gastric localization was found most frequently (76.4%). Although damage to the esophagus is exceptionally rare, a case was encountered during this period. According to the degree of spread of the tumor process, most patients were diagnosed in stage IV (61.8%), demonstrating a late addressability and an unfavorable prognosis in the future. The treatment carried

out was more often constituted by chemotherapy, followed by the association of surgical treatment. Radiotherapy has been used to enhance the effect, with good tumor control, or palliatively. **Conclusions.** The combined and complex treatment can significantly increase the effectiveness of the treatment and decrease the frequency of relapses, which can improve the survival rate.

**Keywords:** Non-Hodgkin lymphoma, gastrointestinal tract, treatment, surgery, chemotherapy, radiotherapy

Резюме

**Некоторые соображения о клинических аспектах и лечении неходжкинских лимфом пищеварительного тракта**

Желудочно-кишечный тракт является наиболее частой первичной локализацией экстранодальных неходжкинских лимфом (НХЛ), и из-за неспецифических симптомов диагностика может быть отсрочена. Комбинированное или комплексное лечение позволяет добиться хорошего контроля над опухолью. **Цель работы** — оценить клинические и лечебные аспекты НХЛ пищеварительного тракта для оптимизации лечебной тактики. **Материал и методы.** Изучены клинические и лечебные аспекты 55 пациентов с диагнозом НХЛ пищеварительного тракта. **Результаты.** Установлено, что НХЛ пищеварительного тракта чаще развивались у пациентов в возрасте 51-60 лет (34,5%). Наиболее часто встречалась желудочная локализация (76,4%). Хотя поражение пищевода встречается исключительно редко, в этот период был зафиксирован один случай. По степени распространения опухолевого процесса у большинства больных была диагностирована IV стадия (61,8%), что свидетельствует о поздней обращаемости и неблагоприятном прогнозе в дальнейшем. Что касается лечения, чаще всего была применена химиотерапия с последующим сочетанием хирургического лечения. Лучевая терапия использовалась для усиления эффекта, с хорошим контролем над опухолью или в паллиативных целях. **Выводы.** Комбинированное и комплексное лечение позволяет значительно повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов, что может улучшить выживаемость пациентов с неходжкинскими лимфомами пищеварительного тракта.

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, желудочно-кишечный тракт, лечение, хирургия, химиотерапия, лучевая терапия

## Introducere

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) reprezintă tumori maligne limfoproliferative, după origine monoclonale. Forma lor celulară, progresarea clinică și sensibilitatea terapeutică variată le conferă caracteristici distincte. Orice organ sau țesut este susceptibil la dezvoltarea LNH [5, 2, 11].

Tractul gastro-intestinal este cea mai frecventă localizare pentru LNH extraganglionare. LNH gastro-intestinale reprezintă 1%-4% din totalul afecțiunilor maligne gastro-intestinale, 10%-15% din toate limfoamele non-Hodgkin și 30%-40% din totalul de LNH extranodale [6, 7, 8, 12].

Localizarea tumorii are un impact semnificativ asupra prezentării clinice a limfoamelor gastro-intestinale [1, 4]. De cele mai multe ori, limfoamele gastro-intestinale sunt descoperite accidental.

Datele din literatura de specialitate indică faptul că stomacul este cea mai frecventă localizare, reprezentând 60%-70% din totalul LNH gastro-intestinale, urmate de limfoamele de intestin subțire și colrectale, care constituie 20%-35% și 5%-10%, respectiv. În ceea ce privește intestinul, ileonul și cecul sunt cele mai implicate locuri, probabil datorită prezenței abundente de țesut limfoid. Cel mai frecvent loc al limfomului gastric este antrul stomacului (43,5 %), în timp ce în limfomul intestinal, intestinul subțire (90,2 %) este locul cel mai frecvent afectat, mai ales la 100 cm distanță de valva ileocecală. În 5%-15% din cazuri, se pot observa localizări multiple [8, 12, 13].

Cele mai frecvente semne sunt durerile abdominale nespecifice (50%) și dispepsia (30%). Febra, transpirațiile nocturne și pierderea în greutate sunt simptome mai puțin tipice decât în cazul limfoamelor nodulare, fapt care poate provoca o întârziere a diagnosticului. Scanările imagistice pot dezvălui îngroșarea peretelui, deși, de obicei, este dificil să o distingem de alte afecțiuni maligne gastro-intestinale folosind această metodă. Cele mai precise tehnici de confirmare a diagnosticului sunt endoscopia și biopsia. Ultima permite efectuarea histologiei de rutină, imunohistochimiei, citometriei în flux, hibridizarea „in situ” și hibridizarea fluorescentă „in situ”, cu scop de a oferi informații detaliate pentru o terapie optimă [9, 10, 12].

Din cauza simptomelor nespecifice, care pot fi similare cu cele ale ulcerului peptic, gastritei, tulburării funcționale gastrice sau chiar ale pancreasului, diagnosticul de limfom gastro-intestinal poate fi întârziat cu mulți ani [7].

Rareori este stabilit diagnosticul când boala este asimptomatică; afecțiunea, de obicei, fiind descoperită intraoperator. Chirurgia, ca abordare inițială, permite colectarea de probe bioptice pentru un diagnostic histologic precis și o stadializare adecvată și

poate fi singura opțiune curativă pentru limfoamele localizate și cu malignitate scăzută.

În majoritatea cazurilor de limfom intestinal, tumora primară este îndepărtată chirurgical din cauza dificultății de diagnosticare și a incidenței mari a complicațiilor inițiale. Tratamentul empiric pentru limfoamele intestinale presupune îndepărtarea chirurgicală a masei tumorale principale, urmată de chimioterapie multimodală, radioterapie sau un tratament complex, care nu a fost evaluat prospectiv. Astfel, cel mai bun tratament trebuie să fie sigur în funcție de localizare, stadiul clinic, examenul morfologic și prezența sau absența complicațiilor. Supraviețuirea globală la 5 ani este raportată a fi între 50 și 70% cu terapia multimodală [3].

**Scopul** publicației constă în evaluarea aspectelor clinice și de tratament ale limfoamelor non-Hodgkin digestive pentru optimizarea tacticii terapeutice.

**Materiale și metode.** În perioada 01.01.2022-01.06.2023, în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova (IMSP IOM), Secția de Gastrologie și Departamentul de Hematologie au fost examinați 55 de pacienți, internați pentru diagnostic și tratament cu limfoame non-Hodgkin digestive, acesta din urmă fiind principalul criteriu de includere în eșantionul de studiu.

Diagnosticul a fost stabilit în conformitate cu Clasificarea Internațională histologică și citologică a patologiilor tumorale ale țesutului hematopoietic și limfatic propusă de OMS (2016), iar gradul de extindere a procesului tumoral a fost evaluat conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptată în Ann Arbor (SUA), în anul 1971.

Toți pacienții au fost supuși examenului clinic și evaluării obiective prin investigații paraclinice de laborator (hemoleucograma și biochimia sângelui), imagistice (tomografie computerizată, ultrasonografie și radiografie toracică) și endoscopice (FEGS, colonoscopie). Acestea au evaluat atât localizarea focarului primar, cât și gradul de extindere a procesului tumoral. Biopsia obținută endoscopic sau piesa de rezecție în timpul intervențiilor chirurgicale au confirmat diagnosticul citologic, histologic și imunohistochimic.

Tratamentul de care au beneficiat pacienții a constat în chimioterapie, intervenții chirurgicale, combinații de terapii (chimioterapie + chirurgical; chimioterapie + radioterapie) sau terapie complexă (chimioterapie + chirurgical + radioterapie), în funcție de situație.

## Rezultate și discuții

Tractul gastrointestinal (TGI) este cel mai frecvent sediu pentru dezvoltarea LNH extraganglionare. Incidența acestor neoplasme a crescut în ultimii ani, fiind semnificativă la pacienții cu vârsta de peste 40 de ani.

În acest studiu, din numărul total de bolnavi (n=55) cu LNH digestive, în 22 de cazuri (40,0%) au fost femei și în 33 – bărbați (60,0%), cu o vârstă cuprinsă între 18 și 81 de ani, media fiind 49,5 (tabelul 1).

În cazurile de boală avansată, o masă palpabilă a fost prezentă, în special în limfoamele din zona ileocecală, caracterizând o tumoră voluminoasă cu ocluzie, perforație și sângerare.

**Tabelul 1**

*Repartizarea bolnavilor cu LNH digestive, în funcție de vârstă și gen*

| Vârsta, ani  | Numărul de bolnavi | Frecvența, % | Genul            |                  |
|--------------|--------------------|--------------|------------------|------------------|
|              |                    |              | Bărbați abs (%)  | Femei abs (%)    |
| <30          | 1                  | 1,8          | 1 (100)          | -                |
| 31-40        | 3                  | 5,5          | 2 (66,7)         | 1 (33,3)         |
| 41-50        | 9                  | 16,4         | 6 (66,7)         | 3 (33,3)         |
| 51-60        | 19                 | 34,5         | 10 (52,6)        | 9 (47,4)         |
| 61-70        | 14                 | 25,5         | 8 (57,1)         | 6 (42,9)         |
| 71-80        | 8                  | 14,5         | 5 (62,5)         | 3 (37,5)         |
| >81          | 1                  | 1,8          | 1 (100)          | -                |
| <b>Total</b> | <b>55</b>          | <b>100</b>   | <b>33 (60,0)</b> | <b>22 (40,0)</b> |

Din perspectiva localizării anatomice, debutul LNH a avut loc mai frecvent în stomac, urmat de intestinul subțire și colon; limfomul esofagian este foarte rar întâlnit.

În toate cazurile, după cum a fost menționat anterior, localizarea primară gastrică s-a întâlnit cel mai frecvent, constituind 42 de cazuri (76,4%). Afectarea intestinului subțire a fost înregistrată în 6 cazuri (10,9%), a colonului – în 5 cazuri (9,1%), a rectului într-un singur caz (1,8%), iar afectarea esofagului a fost stabilită, de asemenea, într-un caz (1,8%).

Clinic, aceste tumori reprezintă o provocare, deoarece se pot prezenta într-o varietate mare de manifestări. Simptomele legate de limfom au inclus febră, transpirații nocturne și pierdere în greutate. Simptomele legate de localizare s-au manifestat preponderent prin dispepsie, dureri abdominale (mai frecvent epigastrice), greață, vome și ano-

Stabilirea diagnosticului reprezintă o etapă crucială pentru determinarea tacticii de tratament. Investigațiile de elecție în LNH digestive sunt imagistice și endoscopice, care permit prelevarea de biopsii, fiind cele mai fiabile metode de confirmare a diagnosticului.

În ceea ce privește aspectul histologic, pot apărea mai multe tipuri de limfoame și o caracterizare adecvată a subtipului, la fel, studiile citogenetice și chiar hibridizarea fluorescentă „in situ” (FISH) pot fi toate utilizate în biopsii pentru a oferi informațiile adecvate necesare pentru conduita tratamentului.

În funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral, majoritatea pacienților (69,1%) au fost diagnosticați în stadiile generalizate (III-IV), preponderent în stadiul IV (61,8%) (tabelul 2). Aceste date reflectă o adresabilitate tardivă și un prognostic nefavorabil în perspectivă.

**Tabelul 2**

*Repartizarea bolnavilor cu LNH digestive, în funcție de vârstă și stadiul clinic*

| Vârsta, ani  | Numărul de bolnavi | Stadiu          |                  |                |                  |
|--------------|--------------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|
|              |                    | I abs (%)       | II abs (%)       | III abs (%)    | IV abs (%)       |
| <30          | 1                  | -               | -                | 1 (100)        | -                |
| 31-40        | 3                  | 1(33,3)         | -                | 1(33,3)        | 1 (33,4)         |
| 41-50        | 9                  | 3 (33,3)        | 2 (22,2)         | -              | 4 (44,4)         |
| 51-60        | 19                 | 1 (5,3)         | 2 (10,5)         | -              | 16 (84,2)        |
| 61-70        | 14                 | -               | 7 (50,0)         | -              | 7 (50,0)         |
| 71-80        | 8                  | 1 (12,5)        | -                | 2 (25,0)       | 5 (62,5)         |
| >81          | 1                  | -               | -                | -              | 1 (100)          |
| <b>Total</b> | <b>55</b>          | <b>6 (10,9)</b> | <b>11 (20,0)</b> | <b>4 (7,3)</b> | <b>34 (61,8)</b> |

Pacienții cu LNH gastric primar au la dispoziție o gamă largă de opțiuni de tratament, inclusiv observația, terapia antimicrobiană, intervenția chirurgicală, chimioterapia și radioterapia. Aceste terapii pot fi administrate separat sau în diferite combinații.

Până în prezent, nu există un protocol standard pentru managementul pacienților cu limfoame digestive primare.

Procedurile și intervențiile terapeutice specifice pot varia, în funcție de numeroși factori, cum ar fi stadiul bolii, dimensiunea tumorii, subtipul de limfom specific, prezența sau absența anumitor simptome, vârsta persoanei și statusul de performanță.

Astfel, tratamentele aplicate au fost: polichimioterapie (PChT) - 25 de cazuri; tratament chirurgical - 2 pacienți; chirurgical + PChT + radioterapie (RT) - 5 cazuri; chirurgical + PChT - 21 de bolnavi și PChT + RT - 2 cazuri.

Singura opțiune terapeutică pentru limfoamele non-Hodgkin localizate și indolente a fost excizia chirurgicală. Aceasta a fost realizată atât în stadiile incipiente, cu scop curativ, cât și în stadiile avansate, cu scop de citoreducție. În ambele cazuri, s-a efectuat și confirmarea morfologică și imunohistochimică.

Combinarea intervenției chirurgicale cu terapia chimioterapică are ca scop îmbunătățirea eficacității tratamentului și reducerea frecvenței recidivelor. Această abordare, conform multor studii, îmbunătățește ratele de supraviețuire. Asocierea radioterapiei în tratamentul complex permite un control eficient al tumorii, iar în tratamentul combinat doar cu chimioterapie, radioterapia are scopul de a prezerva organul, în stadiile inițiale ale bolii. În cazurile avansate, radioterapia a fost asociată cu scop paliativ, pentru a ameliora durerea sau pentru a reduce limfadenopatiile.

Prognosticul depinde de mai mulți factori esențiali, precum tipul de agresivitate a limfomului stabilit imunohistochimic, stadiul bolii, vârsta bolnavului, precocitatea diagnosticului și a tratamentului multimodal (chimioterapie, radioterapie, chirurgie radicală atunci când este necesară), răspunsul la tratament și indicele de performanță.

Reieșind din cele expuse, tratamentul combinat și complex poate crește semnificativ eficacitatea terapeutică, reducând în același timp riscul recidivelor, ceea ce poate îmbunătăți ratele de supraviețuire. În pofida progreselor substanțiale înregistrate în diagnosticul și tratamentul limfoamelor non-Hodgkin digestive, lipsesc încă conceptele standardizate pentru diagnosticul și managementul lor clinic. Astfel, în cazurile în care sunt infiltrate limfoide în tractul gastro-intestinal, este esențial să se depună toate eforturile necesare pentru a obține un diagnostic cât mai precis și informativ posibil, în vederea stabilirii unei tactici terapeutice adecvate.

## Concluzii

1. Limfoamele non-Hodgkin cu afectarea primară a tractului gastro-intestinal s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta cuprinsă între 51 și 60 de ani (34,5%).

2. Debutul limfomului non-Hodgkin a avut loc mai des în stomac (76,4%), după care a urmat intestinul subțire (10,9%) și colonul (9,1%).

3. Majoritatea pacienților (69,1%) cu limfoame non-Hodgkin digestive au fost diagnosticați în stadiile generalizate, preponderent în stadiul IV (61,8%).

4. Tratamentul combinat și complex crește semnificativ eficacitatea terapiei, cu scăderea frecvenței recidivelor și majorarea ratei de supraviețuire.

**Declarație de conflict de interese.** Nu s-au raportat conflicte de interes.

**Declarația de finanțare.** Realizarea acestui studiu nu a necesitat finanțare.

## Bibliografie

1. Barrington S.F. 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. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2016 Jul 20;34(21):2562. PMID: 25113771; PMCID: PMC5015423.
2. Buruiana S. Actualități în studierea Limfoamelor Non-Hodgkin indolente. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2013, nr. 3(14), pp. 470-477. ISSN 1857-1719.
3. Cenicerros-Cabrales A.P., Sanchez-Fernandez P. Perforated gastric diffuse large B-cell lymphoma: A case report and literature review. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2019 Jul-Sep;84(3):412-414. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.07.004. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30245175.
4. Cheson B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800. PMID: 25113753; PMCID: PMC4979083.
5. Corcimar I. Hematologie. Chișinău, 2007, p. 388.
6. Daum S. et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 15;21(14):2740-6. doi: 10.1200/JCO.2003.06.026. PMID: 12860953. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.026 *Journal of Clinical Oncology* 21, no. 14 (July 15, 2003) 2740-2746. Published online September 21, 2016. PMID: 12860953.
7. Diamantidis M.D., Papaioannou M., Hatjiharissi E. Primary gastric non-Hodgkin lymphomas: Recent advances regarding disease pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2021 Sep 21;27(35):5932-5945. doi: 10.3748/wjg.v27.i35.5932. PMID: 34629810; PMCID: PMC8475005.

8. Ge Z., Liu Z., Hu X. Anatomic distribution, clinical features, and survival data of 87 cases primary gastrointestinal lymphoma. *World J Surg Oncol*. 2016 Mar 18;14:85. doi: 10.1186/s12957-016-0821-9. PMID: 26988370; PMCID: PMC4797173.
9. Lee S. et al. Spontaneous perforation of primary gastric malignant lymphoma: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2015 Feb 8;13:35. doi: 10.1186/s12957-015-0458-0. PMID: 25889516; PMCID: PMC4324849.
10. Olszewska-Szopa M., Wrobel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Aug;28(8):1119-1124. doi: 10.17219/acem/94068. PMID: 31414733.
11. Robu M., Corcimar I., Musteață L. ș.a. Manifestările clinice și tratamentul limfoamelor Non-Hodgkin mediastinale la adulți. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, nr. 3(48), pp. 366-371. ISSN 1857-0011.
12. Shirwaikar Thomas A., Schwartz M., Quigley E. Gastrointestinal lymphoma: the new mimic. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019 Sep 13;6(1):e000320. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000320. PMID: 31645987; PMCID: PMC6782046.
13. Vetro C. et al. Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: from diagnosis to follow-up. *World J*

*Gastroenterol*. 2014 Sep 28;20(36):12993-3005. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12993. PMID: 25278693; PMCID: PMC4177478.

**Autor corespondent**

**Natalia Botnaru-Dub**, doctorandă  
IMSP Institutul Oncologic  
tel.: +373 78788463  
e-mail: natbotnaru@gmail.com

**Conducător științific:**

**Nicolae Ghidirim**, Catedra de oncologie,  
IP USMF *Nicolae Testemițanu*  
tel.: +373 68202016,  
e-mail: nicolae.ghidirim@usmf.md

**Conducător prin cotutelă:**

**Maria Robu**, dr. șt. med., conf. univ.,  
Departamentul Medicina Internă,  
Disciplina Hematologie,  
IP USMF *Nicolae Testemițanu*  
tel.: +373 69023009,  
e-mail: maria.robuc@usmf.md