

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



**ELEMENTE DE PROGNOSTIC ȘI PARTICULARITĂȚI ETIOPATOGENICE
ÎN LIMFOAMELE TUBULUI DIGESTIV**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VLĂDĂREANU ANA-MARIA

Student-doctorand:

Dr. JANTEA CĂS. FILIP PETRUȚA VIOLETA

ANUL

2019

CUPRINS

Abrevieri

1. Introducere	1
2. Obiectivele cercetării	2
3. Metodologia cercetării	3
4. Rezultate obținute	4
5. Atitudinea terapeutică	10
6. Consolidarea răspunsului terapeutic cu Rituximab	13
7. Răspunsul la tratament	14
8. Evaluarea posibilităților factori etiologici ai limfoamelor din lotul de studiu	14
9. Particularități etiopatogene, clinice și imagistice ale limfoamelor din lotul de studiu	16
10. Supraviețuirea pacienților și factorii de prognostic în lotul de studiu	20
11. Impactul endoscopiei digestive în diagnosticul, monitorizarea și evoluția pacienților din lotul de studiu	24
12. Monitorizarea pacienților care au obținut remisiune clinică	26
13. Concluzii și contribuții personale	26
14. Bibliografie	28
15. Lista de lucrări publicate	33

Abrevieri

ALCL	Limfomul cu celulă mare T anaplastic ALK pozitiv/negativ
AND	Acid dezoxiribonucleic
CD	Grup de diferențiere (cluster of differentiation)
CRP	Proteina C-reactivă
CT	Computer tomografie
CVAD/MA	Ciclofosfamidă-vincristin-doxorubicină-dexametazona (CVAD) alterantiv cu doze mari de metotrexat și citarabina (MA)
CVP	Ciclofosfamidă-vincristină-prednison
COEP	Ciclofosfamidă-doxorubicină-etoposide-vincristine-prednison
DLBCL	Limfomul difuz cu celulă mare B
EBV	Virusul Epstein-Barr
ECOG	Grupul de Cooperare al Oncologilor din Est
EPOCH	Etoposid-Prednisone-Vincristine-Ciclofosfamidă-Adriamicină
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HP	Helicobacter pylori
HTLV-1	Virusul limfotrop celular T-1 uman
IPI	Indexul de prognostic internațional
IPP	Inhibitor de pompă de protoni
IPSID	Boala de imunoproliferare a intestinului subțire
LDH	Lactat dehidrogenaza serică
LNH	Limfoamele non-Hodgkin
MALT	Limfom extranodal marginal asociat mucoasei
MCL	Limfomul în manta
NK	Natural killer
OMS	Organizației Mondiale a Sănătății
ORL	Otorinolaringologie
PET-CT	Computer Tomografie cu Emisie de Pozitroni
R-CHOP	Rituximab-Ciclofosfamidă-Doxorubicină-Vincristin-Prednisolon
R-GemOx	Rituximab – gemcitabine-oxaliplatin

VHB	Virusul hepatic B
VHC	Virusul hepatic C
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

1. INTRODUCERE

Limfoamele primitive de tub digestiv reprezintă o patologie neoplazică rară (1-4% totalul neoplaziilor de tub digestiv), al cărui diagnostic poate fi întârziat datorită semnelor și simptomelor nespecifice la nivelul tractului digestiv [1-3]. Această patologie constă în infiltrarea tumorală a segmentelor de tub digestiv care se poate extinde la nivelul stațiilor ganglionare adiacente [4].

Localizările extranodale implică cel mai frecvent tubul digestiv și reprezintă 30-40% din totalul limfoamelor extranodale [1, 4]. Localizarea la nivelul tubului digestiv a limfoamelor primitive este rară, cel mai frecvent fiind cele secundare [1].

Localizarea la nivelul tubului digestiv implică mai frecvent stomacul și intestinul subțire (localizarea ileocecală)[1]. Din punct de vedere histologic, limfoamele B predomină (90% din totalul limfoamelor extranodale de tub digestiv [1, 2]. Din punct de vedere al subtipului celular, limfoamele MALT sunt mai frecvent asociate localizării gastrice, limfoamele în manta și foliculare sunt asociate intestinului subțire, respectiv duodenului, iar limfoamele T intestinului subțire [1].

Etiologia limfoamelor primitive de tub digestiv nu a fost clarificată, dar sunt incriminați anumiți factori care pot avea potențial rol în patogeneza acestora [1-5]. Printre acești factori se numără infecția cu *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, infecțiile virale (virusul imunodeficienței umane, virusul Ebstein-Barr, virusul hepatic B, virusul uman limfotrop pentru celula T-1), boli autoimune (boala celiacă, boala Crohn), imunosupresia și factori de mediu [1-5].

Majoritatea limfoamelor primitive de tub digestiv apar la pacienți cu vârste cuprinse între 50-70 ani și sunt diagnosticate în forme tardive de boală datorită caracterului indolent al acestora [1, 4-6]. Diagnosticul poate fi stabilit endoscopic, însă poate fi întârziat datorită aspectului nespecific al leziunilor, ceea ce poate duce la diagnosticarea tardivă când complicații fatale ca perforația sau hemoragia digestivă masivă să fi survenit [4].

Endoscopia digestivă rămâne o metodă importantă de diagnostic și monitorizare a acestei patologii, cu mențiunea că succesul diagnosticului endoscopic constă în prelevarea de biopsii [4, 7]. Chiar dacă rezultatul inițial al biopsiei nu confirmă diagnosticul pozitiv și există suspiciune înaltă de limfom de tub digestiv se recomandă reevaluare endoscopică cu prelevarea de noi biopsii [4, 7].

Manifestările clinico-patologice și factorii de prognostic diferă în funcție de localizarea la nivelul tractului digestiv, dar și de tipul histologic al limfomului [2].

Studiile efectuate în acest domeniu au oferit informații valoroase în vederea stabilirii evaluării, diagnosticului, conduitei terapeutice în funcție de factorii prognostic, care diferă pentru fiecare localizare la nivelul tractului digestiv și subtip histologic [1-6]. De asemenea s-au realizat modele pentru stabilirea factorilor de prognostic pentru a crește supraviețuirea pacienților cu limfoame digestive [1-6].

Tema aleasă reprezintă o lucrare cu interes științific atât pentru hematologi, cât și pentru gastroenterologi, iar concluziile acesteia permit elucidarea anumitor aspecte referitoare la diagnosticul și monitorizarea limfoamelor de tub digestiv.

Teza este alcătuită din:

- Partea generală, care include 5 capitole în care sunt prezentate informații recente din literatura de specialitate privind tema aleasă.
- Partea specială, este structurată în 5 capitole, care includ obiectivele și metodologia cercetării, rezultatele obținute, discuțiile și concluziile studiului efectuat.

2. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Partea specială a tezei descrie scopul, materialele, metodele și rezultatele studiului personal.

Motivația cercetării de față a avut ca scop obținerea de concluzii referitoare la factorii de prognostic și particularitățile etiopatogenice ale limfoamelor primitive de tub digestiv diagnosticate în unitatea noastră spitalicească. De asemenea s-a dorit stabilirea rolului gastroenterologului și al endoscopiei digestive în diagnosticul și monitorizarea limfoamelor primitive de tub digestiv, având în vedere aspectul endoscopic nespecific al acestei patologii.

Studiul de față a fost axat pe 4 direcții generale de cercetare:

1. un studiu prospectiv cu scopul evaluării posibilibilor factori etiologici ale limfoamelor primitive de tub digestiv
2. evaluarea factorilor de prognostic
3. evaluarea parametrilor epidemiologici, clinici și paraclinici în vederea stabilirii diagnosticului pozitiv de limfom primitiv de tub digestiv

4. aprecierea rolului endoscopiei digestive în cadrul algoritmului de diagnostic și monitorizare, dar și impactul asupra prognosticului pacienților.

3. METODOLOGIA CERCETĂRII

Studiul de față a reprezentat un studiu observațional, prospectiv, unicentric, care s-a desfășurat în Clinicile de Hematologie, Medicină Internă III și Chirurgie Generală din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București, în perioada octombrie 2014 – iulie 2018.

În studiu au fost incluși pacienții care au fost confirmați histologic și imunohistochimic cu diagnosticul de limfom primitiv de tub digestiv în laboratoarele de Anatomie Patologică a Spitalului Universitar de Urgență București și Monza. Monitorizarea și tratamentul au fost stabilite de către medicii hematologi din Clinica de Hematologie a Spitalului Universitar de Urgență București.

În urma analizei statistice au fost obținute date referitoare la numărul de pacienți diagnosticați cu limfoame primitive de tub digestiv în perioada octombrie 2014-iulie 2018, care au fost confirmați histologic și imunohistochimic, la stadiul Ann Arbor la diagnostic, factorii de prognostic și posibili factori etiologici, dar și evoluția pacienților în perioada de studiu. De asemenea, s-au obținut date referitoare la rolul endoscopiei digestive și impactul acesteia asupra monitorizării și supraviețuirii pacienților cu limfoame de tub digestiv. Datele obținute prezintă semnificație statistică ceea ce duce la îmbunătățirea diagnosticării precoce a acestei patologii.

Diagnosticul de limfom primitiv de tub digestiv a fost definit prin prezența de leziuni la nivelul oricărui segment de tub digestiv (de la cavitatea bucală la rect) care din punct de vedere histopatologic poate fi clasificat ca limfom ori prin simptomatologie tipică de limfom.

Lotul de studiu a inclus 63 de pacienți diagnosticați cu limfoame primitive de tub digestiv dintre care 88.89% (56 pacienți) cu limfoame B și 11.11% (7 pacienți) cu limfoame T. Menționăm ca pacienții incluși în studiu și-au oferit acordul în scris de a participa la studiu prin semnarea consimțământului informat.

Colectarea de date s-a efectuat în toată perioada octombrie 2014 - iulie 2018 de desfășurare a studiului. Aceasta a fost corelată cu etapele de efectuare a investigațiilor clinico-biologice, imagistice și monitorizare a grupului de studiu și a urmărit verificarea corectitudinii informațiilor conținute în foile de observație ale pacienților cu cele din fișierele electronice.

Pentru toate cazurile au fost urmărite elementele de histopatologie și imunohistochimie, de stadializare (Ann Arbor) și clasificare prognostică (statusul de performanță, scorul de prognostic internațional), localizarea la nivelul tubului digestiv, posibili factori etiologici și corelațiile clinico-patologice. De asemenea s-au analizat datele obținute pentru efectuarea manevrelor endoscopice, dar și a metodelor imagistice utilizate pentru diagnostic și monitorizare.

Analiza statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul programelor Microsoft Excel și STATA 13/MP (StataCorp LLC US). Rezultatele descriptive au fost raportate ca procente, medii, deviații standard și mediane. S-a utilizat testul Chi-square, Students T-Test, testul medianei, testul de analiză de varianță ANOVA și metoda Kaplan-Meier.

4. REZULTATE OBȚINUTE

Lotul de studiu a inclus 63 de pacienți diagnosticați cu limfoame primitive de tub digestiv (celulă B și T) cu un raport femei:bărbați de 1.1:1 (52.4% femei și 47.6% bărbați).

Vârsta pacienților incluși în lotul de studiu a fost cuprinsă între 37 ani și 86 de ani, cu o vârstă medie de 62 ± 13.1 ani. Din punct de vedere histologic, majoritatea pacienților au prezentat limfoame B – 88.89% (56 pacienți) și doar 11.11% (7 pacienți) cu limfoame T, date similare literaturii de specialitate care atestă prezență limfoamelor B la aproximativ 90% din cazuri [2, 3, 5, 8, 9]. Analiza statistică a datelor privind vârsta și tipul histologic au evidențiat date cu semnificație statistică ($p=0.014$), astfel limfoamele B debutează frecvent la vârste ≥ 60 ani, iar limfoamele T la vârste < 60 ani. Datele obținute fiind similare celor din literatura de specialitate [1, 4-6].

Din punct de vedere imunohistochimic, pacienții cu limfoame B au prezentat limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) – 58.92% (33 pacienți), limfom în manta (MCL) – 17.85% (10 pacienți), limfom extranodal marginal tip MALT – 16.07% (9 pacienți), limfom folicular (LF) – 2 pacienți, limfom extranodal marginal tip IPSID – 1 pacient, limfom Burkitt – 1 pacient. Pacienții cu limfoame T au prezentat limfom cu celulă mare T anaplastic – 4 pacienți, limfom T angioimunoblastic – 1 pacient, limfom cu celulă T asociat enteropatiei – 1 pacient și limfom cu celulă T tip Natural Killer – 1 pacient.

Din punct de vedere al localizării la nivelul tubului digestiv, limfoamele au prezentat o variație similară datelor din literatură [1, 4-6]. Cele mai frecvente segmente de tub digestiv afectat

au fost reprezentate de către stomac – 44.44% (28 pacienți) , intestinul subțire –25.41% (16 pacienți) și orofaringe – 14.29% (9 pacienți). Alte localizări au fost reprezentate de către localizarea colorectală –9.52% (6 pacienți), esofagiană – 1.58% (1 pacient) și afectarea mai multor segmente concomitent – 4.76% (3 pacienți).

Limfoamele gastrice au implicat atât limfoamele cu celulă B – 26 pacienți , dar și cu celulă T – 2 pacienți. Limfoamele B gastrice au fost reprezentate de către limfomul difuz cu celulă mare B – 67.86% (19 pacienți), limfomul MALT – 14.28% (4 pacienți), limfom în manta – 2 pacienți, limfom Burkitt – 1 pacient. Limfoamele T gastrice au fost reprezentate de către limfomul cu celulă T tip Nk – 1 pacient și limfom T angioimunoblastic – 1 pacient.

Limfoamele primitive de la nivelul intestinului subțire au fost reprezentate de către limfoame B – 68.75% (11 pacienți) și limfoame T – 31.25% (5 pacienți).

Limfoamele B au fost reprezentate de către următoarele subtipuri celulare: limfom difuz cu celulă mare B - 37.5% (6 pacienți), limfoame foliculare – 2 pacienți, limfoame MALT și IPSID (1 pacient fiecare subtip celular) și limfom în manta – 1 pacient. Limfoamele T au fost reprezentate de către limfomul cu celulă mare T anaplastic (ALCL) – 4 pacienți și limfomul cu celulă T asociat enteropatiei – 1 pacient.

Din punct de vedere histologic, limfoamele orofaringine au implicat trei subtipuri histologice cu celulă B. Cel mai frecvent subtip celular a fost reprezentat de către limfomul difuz cu celulă mare B (DLBCL) – 44.44% (4 pacienți), limfomul în manta – 33.34% (3 pacienți) și limfomul MALT – 22.22% (2 pacienți).

Limfoamele cu localizare colorectală au presupus doar limfoame B. Pacienții cu limfoame B și localizare colonică au prezentat din punct de vedere imunohistochimic, limfom difuz cu celulă mare B (2 pacienți) și limfom în manta – 1 pacient. Localizarea rectală a fost reprezentată de către limfomul extranodal marginal MALT – 2 pacienți și limfom în manta – 1 pacient.

Limfoamele cu localizare la nivelul esofagului sunt rare, reprezintă mai puțin de 1% din totalul limfoamelor de tub digestiv [1, 5]. În lotul de studiu a fost diagnosticat un singur pacient cu limfom esofagian care a implicat subtipul celular de limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL).

Sunt citate în literatura de specialitate cazuri cu limfoame primitive care presupun afectarea sincronă a mai mult de 2 segmente de tub digestiv, în lotul de studiu fiind decelate 3 cazuri care au presupus limfom DLBCL – 1 pacient și limfom în manta – 2 pacienți [3, 4].

Limfomul folicular, limfomul Burkitt și limfomul cu lanțuri ușoare (IPSID) reprezintă subtipuri histologice rare, lucru demonstrat și în lotul de studiu, unde am avut doar un număr de patru pacienți diagnosticați cu aceste forme de limfom [1].

Manifestările clinice ale pacienților cu limfoame primitive de tub digestiv sunt extrem de variate ceea ce conduce la dezvoltarea indolentă a acestei patologii și la întârzierea diagnosticului [1, 4]. În lotul de studiu, cel mai frecvente simptome au fost reprezentate de către durerea abdominală, inapetență, hemoragie digestivă și respectiv greață/vărsături (Tabel 4.1). Ocluzia intestinală reprezintă o complicație relativ frecventă în lotul de studiu ($p=0.024$), iar perforația intestinală secundară a fost decelată într-un caz (Tabel 4.1).

Simptomatologia B (febră, transpirații nocturne și scăderea ponderală) a fost prezentă la 58.73% (37 pacienți). Deși aceasta a fost prezentă la mai mult de jumătate din lotul de studiu, datele nu au prezentat semnificație statistică ($p=0.779$).

Tabel 4.1. Manifestările clinice de prezentare ale pacienților diagnosticați cu limfom de tub digestiv.

Manifestări clinice la prezentare	Pacienți (Nr)	Procent (%)	Test Chi ²
Durere abdominală	34	53.96	P=0.676
Inapetență	24	38.09	P=0.266
Disfagie	13	20.63	P=0.520
Ocluzie intestinală	9	14.28	P=0.024
Hemoragie digestivă	18	28.57	P=0.454
Masă abdominală palpabilă	8	12.69	P=0.054
Greață/vărsături	14	22.22	P=0.862

În lotul de studiu, toți pacienții au beneficiat de recoltarea de analize, astfel fiind evaluați mai mulți parametri biologici (hemogramă completă, frotiu de sânge periferic, analize biochimice – viteza de sedimentare a hematiilor, lactat dehidrogenaza serică, proteina C-reactivă, albumina, sideremia).

Valoarea hemoglobinei a reprezentat un parametru urmărit la toți pacienții. S-a definit anemia ca fiind valoarea hemoglobinei mai mică de 12g/dl și s-a decelat astfel că 73.01% (46 pacienți) au prezentat anemie. Dintre aceștia 65.22% (30 pacienți) au prezentat anemie moderată-

severă cu necesar de transfuzii de produse de sânge – 38.70% (12 pacienți). Analiza statistică nu a oferit rezultate cu semnificație statistică.

Toți pacienții au beneficiat de recoltarea de protein C-reactivă. Din lotul de studiu, 60.31% (38 pacienți) au prezentat valori peste cele de referință ($\geq 5\text{mg/dl}$) ale Spitalului Universitar de Urgență București. Analiza statistică a acestor date a oferit rezultate cu semnificație statistică ($p=0.027$). Dintre aceștia valori peste 10mg/dl au prezentat 86.84% (33 pacienți).

Asocierea hipoalbuminemiei cu sexul masculin, statusul de performanță al pacientului ≥ 2 , perforația intestinală și tipul celular T oferă un prognostic rezervat pacienților [10]. Prezența hipoalbuminemie în lotul de studiu a fost decelată la aproximativ 70% dintre pacienți (44 pacienți). Deși numărul pacienților cu hipoalbuminemie este foarte mare, analiza statistică a acestor date nu a putut stabili rezultate cu impact statistic ($p= 0.192$).

Stadializarea pacienților cu limfoame primitive de tub digestiv a fost standardizată astfel încât a fost propusă stadializarea Ann Arbor pentru acest lot de studiu [1, 6, 11]. Stadializarea este necesară pentru a stabili planul de tratament, dar și prognosticul fiecărui pacient. Pentru a stadializa pacienții din lotul de studiu s-au efectuat endoscopie cu biopsie, ecoendoscopie, computer tomografie, rezonanță magnetică, puncție biopsie medulară și examinare ORL.

Diagnosticul endoscopic este realizat prin efectuarea de biopsii, deoarece aspectul macroscopic al mucoasei poate varia de la mucoasă normală până la aspect ce poate mima adenocarcinomul gastric [6]. Este obligatoriu ca biopsia să se efectueze dacă endoscopic se vizualizează ulceratii, infiltrație difuză sau mase polipoidale. Acuratețea diagnosticului endoscopic este de doar 10-22% și poate crește prin prelevarea de biopsii la 50-75% [12]. Este important de menționat că prezența hemoragiei peteșiale impune recoltarea de biopsii, 10-20% din cazuri fiind limfoame [12].

În lotul de studiu, endoscopia digestivă a fost efectuată la 74.60% (47 cazuri) cărora li s-au recoltat biopsii țintite de mucoasă care au fost examinate histologic și imunohistochimic, diagnosticul pozitiv fiind stabilit la 78.72% (37 pacienți).

Examinarea endoscopică a relevat prezența mai multor aspecte (“patternuri”) ale mucoasei. Cel mai frecvent “pattern” endoscopic a fost reprezentat de cel ulcerativ (prezența de ulceratii și sau ulcere de diferite dimensiuni) - 35.14% (Fig. 4.1, 4.2). Următoarele două cele mai frecvente aspecte endoscopice au fost reprezentate de aspectul exofitic (Fig 4.3) și mixt, reprezentate în mod egal – 18.92% (Fig. 4.1). De asemenea au fost decelate hipertrofia pliurilor - 10.81%, hiperemia

mucoasei la 10.81% (4 pacienți) și hemoragie peteșială la 5.40% (2 pacienți) (Fig. 4.1). Leziunile decelate endoscopic au fost unice (67.57% - 25 pacienți) sau multiple (32.43% - 12 pacienți), fiind prezente la nivelul aceluiași segment de tub examinat. Menționăm că toate imaginile endoscopice aparțin pacienților incluși în studiu.

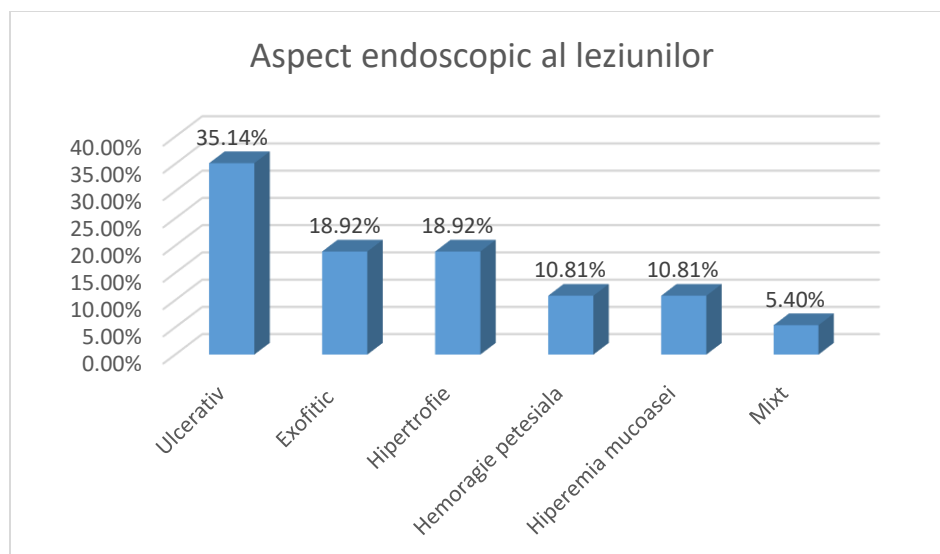


Figura 4.1. Distribuția aspectului endoscopic la diagnostic.

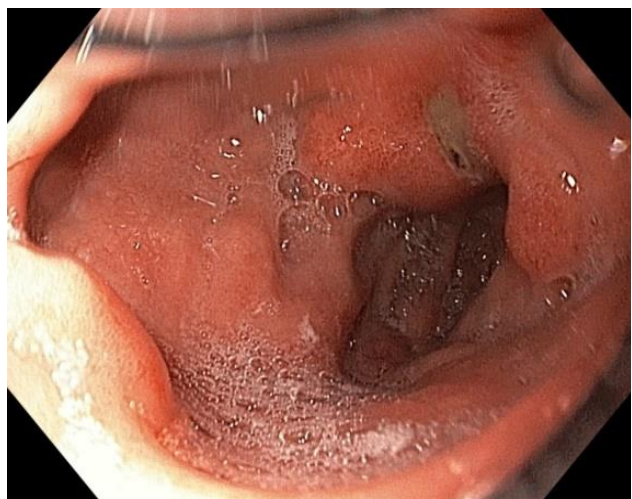


Figura 4.2. Formațiune tumorală gastrică cu protruzivă de dimensiuni mari și margini neregulate, cu crater central acoperit de fibrină și detritus hematic-DLBCL*.

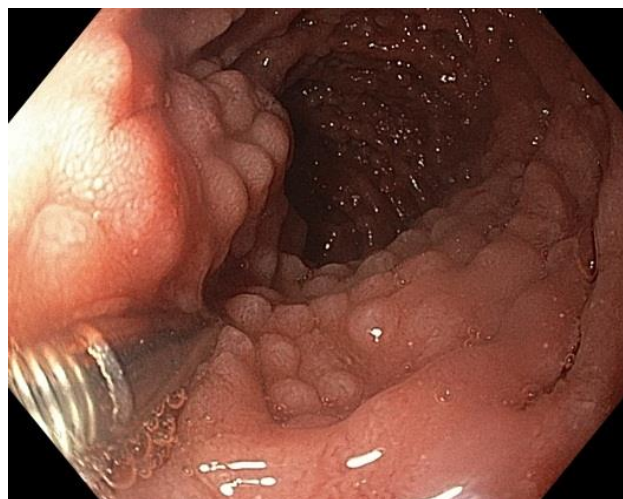


Figura 4.3. Mucoasă duodenală pseudonodulară în timpul recoltării de biopsii - Limfom folicular.

Ecoendoscopia reprezintă o metodă de diagnostic și stadializare a limfomului gastric (Fig. 4.4, 4.5)[6].

Stadializarea limfoamelor prin ecoendoscopie în lotul de studiu a fost posibilă pentru un număr mic de pacienți (4 pacienți). Evaluarea ecoendoscopică a fost posibilă prin examinarea pacienților în alte centre medicale având în vedere unitatea noastră nu deține această unealtă endoscopică. Imaginile ecoendoscopice utilizate în lucrare aparțin unui pacient inclus în studiu, cu acordul gastroenterologului care a efectuat procedura.



Figura 4.4. Aspect ecoendoscopic la un pacient cu MALT gastric, se evidențiază îngroșarea peretelui gastric.



Figura 4.5. Aspect ecoendoscopic MALT gastric, adenopatii importante perigastrice.

Examinarea prin videocapsulă și enteroscopie a pacienților incluși în studiu nu a fost posibilă. Examinarea imagistică pentru stabilirea stadiului de boală a presupus efectuarea de computer tomografie cu substanță de contrast torace-abdomen și pelvis tuturor pacienților. Computer tomografia de cap și regiune cervicală a fost efectuată pacienților cu afectare în sfera ORL per primam sau secundară.

Puncția-biopsie medulară a fost efectuată tuturor pacienților incluși în studiu. Lotul de studiu a fost împărțit în pacienți cu stadii precoce de boală (stadiile I-II) – 32.74% (20 pacienți) și cu stadii tardive de boală (stadiile III-IV) – 67.26% (43 pacienți).

Majoritatea pacienților sunt diagnosticați în forme tardive de boală datorită caracterului indolent al acestor tipuri de limfoame [6, 7, 13, 14]. Atât stadializarea Ann Arbor cât și scorul

ECOG au rol în stabilirea prognosticului pacienților diagnosticați cu limfoame primitive digestive așa cum este descris și în literatura de specialitate [6, 15].

În lotul de studiu, majoritatea pacienților au prezentat ECOG<2 - 92.06% (58 pacienți), iar ECOG≥2 - 7.94% (5 pacienți). Analiză statistică a datelor pentru ECOG a obținut rezultate cu **înaltă semnificație statistică ($p<0.0001$)**[1].

În stadializarea pacienților este utilizat și scorul de prognostic internațional (IPI)[16].

În lotul de studiu, majoritatea pacienților au prezentat risc înalt - 39.68% (25 pacienți). Riscul intermediar-crescut a fost decelat la 25.39% (16 pacienți), riscul scăzut-intermediar la 15.87% (10 pacienți) și scăzut la 19.04% (12 pacienți). **În concluzie, scorul internațional de prognostic reprezintă un factor de prognostic în lotul de studiu ($p=0.038$).**

5. ATITUDINEA TERAPEUTICĂ

Tratamentul pacienților incluși în studiu a ținut cont de vârstă, comorbidități, subtipul histologic și localizarea la nivelul tubului digestiv. Opțiunea terapeutică a fost stabilită de o echipă de experți hemato-oncologi a Spitalului Universitar de Urgență București. Mijloacele terapeutice au constatat fie în terapie unică (eradicare HP/chimioterapie/chirurgie) sau terapie combinată (eradicare HP + chimioterapie sau chimioterapie + radioterapie sau chimioterapie + chirurgie sau eradicare HP + chimioterapie + chirurgie sau chimioterapie + chirurgie + radioterapie). Terapia unică a reprezentat opțiune pentru 44.44% (28 pacienți). Din această clasă, majoritatea pacienților au beneficiat de administrarea de chimioterapie – 85.72% (24 pacienți). Intervenția chirurgicală și respectiv eradicarea de *Helicobacter pylori* ca unică terapie au fost alese pentru 7.14% (2 pacienți) și respectiv 7.14% (2 pacienți).

Terapia combinată a reprezentat opțiune terapeutică pentru mai mult de 50% pacienți incluși în studiu (32 pacienți). Administrarea de chimioterapie și efectuarea intervenției chirurgicale au reprezentat opțiune terapeutică pentru 56.25% (18 pacienți). Terapia de eradicare a *Helicobacter pylori* și administrarea de chimioterapie a fost necesară la 28.12% (9 pacienți). Un număr mic de pacienți din lotul de studiu au beneficiat de administrarea de eradicare a HP, chimioterapie și intervenție chirurgicală (3 pacienți). Radioterapia a fost asociată chimioterapiei (1 pacient) și respectiv chimioterapiei și intervenției chirurgicale (1 pacient).

Tratamentul paleativ a reprezentat opțiune terapeutică pentru acei pacienți aflați în stadii tardive de boală, cu un status de performanță ≥ 2 și cărora nu li s-a putut efectua chimioterapie sau intervenție chirurgicală având în vedere riscul superior beneficiului.

Toți pacienții din studiu au beneficiat de tratament pentru prevenirea sindromului de liză tumorală și a profilaxiei infecțiilor cu germeni oportuniști.

Tratamentul endoscopic a reprezentat o opțiune pentru un număr mic de pacienți și a constat în aplicarea de hemoclipuri (4 pacienți), tratament cu termocoagulare (1 pacient), ori aplicarea de pulbere hemostatică (2 pacienți). Nu au fost necesară aplicarea endoscopică de stenturi metalice sau plastic.

Descoperirea de noi molecule a făcut ca rolul chirurgiei în patologia limfoamelor primitive intestinale să fie limitat. În prezent, chirurgia are rol diagnostic pentru acei pacienți al căror diagnostic nu poate fi stabilit endoscopic, dar și rol paleativ [17-20].

Având în vedere că limfoamele primitive de tub digestiv pot mima diverse alte patologii neoplazice, intervenția chirurgicală se poate efectua per primam. Intervenția chirurgicală în regim de urgență în lotul de studiu a fost practică pentru fenomene de ocluzie și/sau perforație intestinală, hemoragie digestivă care nu a putut fi oprită endoscopic sau a cărei sursă nu s-a putut decela endoscopic. În lotul de studiu, intervenția chirurgicală efectuată într-un timp secund a fost efectuată cu scop paleativ sau diagnostic.

Tratamentul chirurgical a reprezentat o opțiune de tratament pentru 39.68% (25 pacienți), 60% dintre aceștia beneficiind de intervenție chirurgicală în regim de urgență (15 pacienți) mai ales datorită fenomenelor de ocluzie intestinală (9 pacienți). Intervențiile chirurgicale efectuate au constat în efectuarea de gastrectomie parțială sau totală, enterectomie și hemicolectomie. Cele mai frecvente proceduri chirurgicale au constat în efectuarea de gastrectomia parțială la 44% (11 pacienți) și enterectomia segmentară la 32% (8 pacienți).

Tratamentul de eradicare a *Helicobacter pylori* a fost administrat conform schemei stabilite la conferința Maastricht din 2010 și respectiv 2016 [21, 22]. Tratamentul de eradicare are un rol important în patogeneză limfomului primitiv gastric [2, 14, 23].

Tratament de eradicare s-a administrat la 22.22% (14 pacienți) diagnosticați cu infecție HP și a constat în administrarea de triplă terapie. Tripla terapie a constat în administrarea de Claritromicină/ Metronidazol, Amoxicilină și inhibitor de pompă de protoni în doză dublă timp

de 14 zile. Tratamentul de eradicare a fost administrat la 92.85% (13 pacienți) cu limfoame B și respectiv 7.15% (1 pacient) cu celulă T.

Radioterapia a reprezentat o opțiune terapeutică pentru trei pacienți (4.76%), această soluție terapeutică fiind folosită pentru forme agresive de boală care nu au răspuns la schema inițială de chimioterapie. Radioterapia în era chimioterapicelor și anticorpilor monoclonali de ultimă generație are rolul de a consolida răspunsul terapeutic după chimioterapie, de salvare sau în cazurile care necesită paleație [24]. Radioterapia a fost necesară în cazul unui limfom orofaringian și în cazul a două limfoame gastrice.

Chimio-imunoterapia, a reprezentat opțiunea terapeutică cel mai frecvent aleasă de către clinicianul hematolog pentru 85.71% (54 pacienți) din cei incluși în studiu. Schemele de chimioterapie s-au aplicat conform literaturii de specialitate, în funcție de subtipul histologic al fiecărui limfom luând în calcul de asemenea vârsta pacienților, comorbiditățile, dar și potențialele reacții adverse [5]. Chimio-imunoterapia a reprezentat unică opțiune terapeutică (44.44% pacienți) sau asociată terapiei de eradicare sau chirurgiei sau radioterapiei (50.79% pacienți).

Administrarea a ≥ 2 regimuri terapeutice a fost necesară în cazul pacienților care nu au prezentat remisiune clinică sau recădere (41.26% - 26 pacienți). Schema inițială de chimioterapie a constat în administrarea de CHOP (3 cicluri) - 30.16% (19 pacienți) cu asocierea ulterioară de rituximab (Mabthera) pe parcursul a 6-8 cicluri. Administrarea de R-CHOP a fost posibilă la 73.01% (46 pacienți).

În cazul pacienților incluși în studiu care au prezentat recădere sau contraindicație de administrare a antraciclinelor, s-a preferat înlocuirea doxorubicinei cu etoposide (COEP) la care s-a asociat și administrarea de rituximab. Administrarea de COEP a fost necesară la 4 pacienți la care ulterior s-a asociat și rituximabul, datele obținute fiind cu semnificație statistică ($p < 0.005$).

Pacienții au beneficiat și de alte tipuri de cure de salvare care au constat în administrarea de ciclofosfamidă-vincristin-prednison (CVP), de R-GemOx (gemcitabine, oxaliplatin și rituximab) sau Hyper-CVAD, fără a se obține rezultate cu semnificație statistică.

Brentuximabul a reprezentat opțiune terapeutică în cazul a două paciente diagnosticate cu limfom celulă mare T anaplastic cu localizare la nivelul intestinului subțire, fiind considerat terapie de salvare [25]. Menționăm că această soluție terapeutică a reprezentat a doua opțiune terapeutică având în vedere că acestea au prezentat recădere.

Din moleculele nou descoperite a făcut parte și Ibrutinibul, linia a doua de tratament pentru limfomul în manta [14]. Această moleculă care modulează expresia de CD20 și care induce apoptoza celulară a fost necesară într-un singur caz [14]. Pacientul a prezentat limfom difuz cu celulă mare B cu localizare gastrică și recădere.

Administrarea intratecală de tratament chimioterapic s-a efectuat în vederea profilaxiei meningitei neoplazice. Meningita neoplazică reprezintă o complicație rară a neoplaziilor hematologice, de temut și se preferă adesea efectuarea de chimioprofilaxie [26, 27]. În cazul limfoamelor DLBCL a fost necesară chimioprofilaxia pentru recăderea la nivelul sistemului nervos central deși frecvența acesteia nu reprezintă mai mult de aproximativ 1.1% [26]. Lotul de studiu a inclus 7.93% (5 pacienți) cu necesar de administrare tratament intratecal.

Transplant de celule stem reprezintă o opțiune de ales pentru pacienții tineri care prezintă adesea recădere [28]. Acesta a reprezentat o opțiune de tratament pentru doi din pacienții incluși în studiu, care fie au prezentat recădere, fie n-au prezentat remisiune clinică. Pentru ca răspunsul post transplant să fie consolidat s-au efectuat diferite scheme de chimioterapie. **Din punct de vedere histologic**, subtipul celular DLBCL cu localizare gastrică a necesitat efectuarea de transplant de celule stem.

Tratamentul paleativ reprezintă opțiunea terapeutică necesară în acele cazuri la care beneficiul chimioterapiei sau intervenției chirurgicale este mai mic decât riscurile asociate. Acest tip de intervenție terapeutică a fost necesar la trei pacienți.

6. CONSOLIDAREA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC CU RITUXIMAB

Datele din literatură susțin administrarea de tratament cu rituximab în vederea consolidării răspunsului la tratament. În lotul de studiu, administrarea de rituximab s-a realizat pe o perioadă medie de 7.8 ± 5.6 luni. Pacienții cu limfoame B (94.74% - 18 pacienți) au primit tratament pe o perioadă medie de 8.1 ± 5.6 luni. Analiza statistică pentru acest lot de pacienți nu a putut stabili o valoare cu semnificație statistică a lui p ($p=0.330$).

7. RĂSPUNSUL LA TRATAMENT

Remisiunea clinică completă este definită ca remiterea simptomatologiei, a parametrilor biologici, dar și absența modificărilor imagistice și histologice [5]. Remisiunea parțială la tratament a fost definită ca remiterea cu cel puțin 50% a masei tumorale, iar absența răspunsului clinic – progresia bolii în ciuda tratamentului [5].

În lotul de studiu, remisiunea hematologică completă a fost obținută la 77.78% pacienți, remisiunea parțială la 12.70% (8 pacienți), absența răspunsului la tratament la 9.52% (6 pacienți) din lotul de studiu. Recăderea a fost înregistrată la 61.22% (30 pacienți) din totalul pacienților cu remisiune clinică.

8. EVALUREA POSIBILILOR FACTORI ETIOLOGICI AI LIMFOAMELOR DIN LOTUL DE STUDIU

Etiologia limfoamelor primitive de tub digestiv nu a fost stabilită cu exactitate, majoritatea autorilor descriu ca potențiali factori de risc infecția bacteriană (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*), infecțiile virale (HIV, virusul hepatic B, EBV, HTLV-1), autoimunitatea, imunosupresia asociată tarelor, expunerea la radiații, fumatul sau anumiți factori de mediu ori ocupaționali [5, 6, 15].

În lotul de studiu au fost luați în considerare mai mulți factori etiologici.

Infecția cu *Helicobacter pylori* - Prezența infecției cu HP la nivelul lotului de studiu a fost decelată la 50% (14 pacienți) din cei 28 pacienți diagnosticați cu limfoame primitive gastrice. Pacienții diagnosticați cu limfoame MALT rectale nu au asociat în lotul de studiu infecția cu *Helicobacter pylori*. Analiza statistică nu a oferit rezultate cu semnificație statistică ($p=0.112$).

Infecțiile virale au fost studiate pe eșantionul de pacienți. Pacienților la diagnostic li s-au recoltat markeri virali pentru virusurile hepatice B și C, HIV, Ebstein-Barr (EBV), HTLV-1. Acesta din urmă nu a fost decelat la niciun pacient.

Infecția cu HIV a fost decelată într-un singur caz, care a asociat și prezența infecție cu Ebstein Barr, cu localizare la nivelul esofagului. **Infecția cu Ebstein Barr** a fost decelată la 7.93% (5 pacienți) incluși în studiu. Subtipurile celulare care au asociat infecția cu EBV au fost

reprezentate de către limfomul DLBCL (3 pacienți), limfomul Burkitt și respectiv limfomul folicular, date similare celor din literatura de specialitate [1].

Infecția cronică cu virusul hepatic B a fost decelată la 20.63% (13 pacienți) dintre aceștia 53.85% (7 pacienți) au asociat limfoame gastrice. Infecția cu virus B conduce la producerea și eliberarea de factori de creștere hematopoietici și la activarea oncogenelor Bcl-2 producând apariția limfoamelor non-Hodgkiniene (NHL)[29].

Infecția cronică cu virusul hepatic C a fost decelată la un număr mai mic de pacienți - 4.76% (3 pacienți), fiind necesară administrarea de tratament antiviral într-o singură situație. Rolul mutagen al virusului C produce mutații genetice, expresia crescută de Bcl-2 și inhibă apoptoza celulelor B, toate aceste efecte producând creșterea timpului de supraviețuire a celulelor B, care conduc la apariția limfoamelor NHL [30, 31].

Literatura de specialitate incriminează de asemenea imunosupresia în patogeniza limfoamelor digestive [1, 6]. În lotul de studiu, **imunosupresia** a fost decelată la 63.49% (40 pacienți). Imunosupresia a fost considerată secundară comorbidităților pacienților printre acestea numărându-se diabetul zaharat dezechilibrat, boala cardiovasculară, autoimunitatea (boala celiacă, boala Crohn, tiroidita autoimună ori sindromul Sicca), bronhopneumopatia cronică obstructivă formă severă, infecția cu HIV, infecțiile cu virusuri hepatice B și respectiv C.

În urma analizei lotului de studiu, s-a observat că majoritatea pacienților care au asociat comorbidități, au prezentat hepatită cronică cu virus B – 32.5% (13 pacienți), diabet zaharat tip II cu diverse forme de tratament – 22.5% (9 pacienți), iar boală cardiovasculară - 20% (8 pacienți). Autoimunitatea a fost decelată la 10% (4 pacienți), hepatita cronică cu virus C la 7.5% (3 pacienți). Bronhopneumopatia cronică obstructivă în stadiul GOLD III-IV a fost decelată într-un singur caz. Unul din pacienții incluși în studiu a prezentat intoxicație cu plumb, aceasta presupune afectarea mușchilor netezi de la nivelul tubului digestiv și poate contribui la apariția de neoplazii hematologice [32, 33].

Prezența **neoplaziei în antecedentele personale** ale pacientului joacă un rol important în patogeniza limfoamelor [6]. În momentul colectării datelor s-a observat că 15.87% (10 pacienți) au prezentat neoplazii în antecedentele lor, inclusiv hematologice. Analiza statistică a datelor pacienților cu neoplazie în antecedente nu a putut oferi rezultate cu semnificație statistică ($p=0.226$).

Expunerea la radioterapie a unui pacient cu neoplazie în antecedentele sale crește riscul de a dezvolta o a doua neoplazie de novo [34-36]. Studiile au demonstrat că majoritatea limfoamelor non-Hodgkin (47%) sunt secundare neoplaziilor care au fost localizate la nivelul orofaringelui, cavității nazale, colonului, rinichiului, tiroidei, dar și a leucemiei limfoide sau mieloide [34-36]. În lotul de studiu, 4 pacienți au prezentat istoric de radioterapie pentru alte afecțiuni oncologice. Analiza statistică a datelor a oferit date cu semnificație statistică ($p=0.05$), astfel **radioterapia poate fi considerată factor de risc în lotul de studiu**.

Datele din literatura de specialitate relevă faptul că fumatul reprezintă un factor de risc pentru neoplaziile asociate tubului digestiv [37]. Fumatul induce activarea receptorilor de acetilcolină nicotinici cu modificarea ADN, stimularea angiogenezei tumorale, dar și modularea răspunsurilor imune de la nivelul mucoasei promovând dezvoltarea neoplaziilor la nivelul oricărui segment al tubului digestiv [37]. Fumatul joacă un rol important în inhibiția reînnoirii celulelor epiteliale și inducerea morții celulelor din mucoasa tubului digestiv [37].

Fumatul în lotul de studiu a fost decelat la 52.4% din populația de studiu (33 pacienți). Sexul masculin a reprezentat majoritatea fumătorilor incluși în studiu – 57.57% (19 pacienți). Datele obținute nu au putut stabili rolul fumatului în patogeniza limfoamelor digestive ($p=0.169$).

9. PARTICULARITĂȚILE ETIOPATOGENE, CLINICE ȘI IMAGISTICE ALE LIMFOAMELOR DIN LOTUL DE STUDIU

Patogeneza limfoamelor primitive de tub digestiv nu este clar stabilită, s-a observat asocierea anumitor infecții bacteriene și/sau virale, autoimunități sau tulburări genetice [1, 6].

Vârsta medie a pacienților din studiu diagnosticați cu limfoame orofaringiene a fost de 66 ani, cu predominanța sexului masculin (6 bărbați), date similare literaturii de specialitate [1]. Pacienții diagnosticați cu limfoame orofaringiene din lotul de studiu au asociat infecția cu EBV (2 pacienți), infecție cu VHB (1 pacient) și coinfecția VHB –VHC (2 pacienți).

Datele din literatură susțin prezența limfoamelor primitive orofaringiene mai frecvent la nivelul amigdalelor palatine (>50%) urmate de afectarea nazofaringeului și a bazei de limbă [1]. Pacienții din lotul de studiu au prezentat afectarea mai frecventă a glandelor salivare (3 pacienți), bazei de limbă (3 pacienți) și amigdalelor palatine (2 pacienți). Ca și manifestări clinice au asociat

disfagie apariția unei mase tumorale în cavitatea orală, durere auriculară și prezența adenopatiilor laterocervicale, rezultate similare datelor din literatură [1, 5].

Pacienții cu limfoame orofaringiene incluși în studiu au prezentat limfoame B. Datele sunt similare celor din literatură, 80-90% din totalul limfoamelor orofaringiene sunt cu celulă B [1]. Diagnosticul imagistic a impus efectuarea de computer tomografie de cap și regiune cervicală care au evidențiat mase tumorale, mărirea patologică de volum a amigdalelor palatine, dar și a adenopatiilor latero-cervicale.

Limfoamele primitive cu localizare esofagiană reprezintă mai puțin de 1% din totalul limfoamelor primitive de tub digestiv și sunt frecvent cu celulă B [1]. În literatură există câteva cazuri de limfoame primitive esofagiene care au prezentat în majoritatea cazurilor limfom difuz cu celulă mare B [1]. Lotul de studiu a inclus un pacient cu limfom primitiv esofagian, limfom difuz cu celulă mare B, care a asociat coinfecția EBV-HIV și fumatul, date similare studiilor de specialitate [1]. Din punct de vedere clinic, pacientul a prezentat disfagia și durere retrosternală motiv pentru care s-a efectuat endoscopie digestivă care a relevat prezența de infiltrare tumorală la nivelul esofagului, mucoasă friabilă cu sângerare spontană și la atingere. Examinarea radiologică a presupus efectuarea de computer tomografie care a evidențiat îngroșarea peretelui esofagian și adenopatii mediastinale.

S-a stabilit rolul important în patogeneza limfoamelor gastrice a infecției cu *Helicobacter pylori* [1, 6]. Limfoamele gastrice pot fi și HP negative, acestea asociind frecvent tulburări genetice cum sunt translocările: t(11;18), t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(13;14)(p13;q32), dar și expresia de oncogene ca Bcl-6, Bcl-2 pot influența prognosticul acestor limfoame [6]. Mai mult de 75% din limfoamele extranodale marginale tip MALT gastrice asociază infecția cu HP și se remit clinic doar cu tratament de eradicare [6]. Limfoamele gastrice difuze cu celulă mare B (DLBCL) apar fie de novo, fie în urma transformării limfoamelor MALT [6]. Rolul infecției cu *Helicobacter pylori* în patogeneza acestui tip de limfom a fost și el dovedit [1, 6]. Alți factori citați în literatură ca fiind cu rol în patogeneza limfoamelor gastrice sunt reprezentați de către prezența de antigen HBs pozitiv, infecției cu virus C, Epstein-Barr și virusul HTLV-1 [6, 38]. Limfoamele gastrice cu celulă T asociază frecvent infecția cu virusul HTLV-1 [6].

Din cei 28 pacienți incluși în studiu cu limfoame primitive gastrice, prezența infecției cu *Helicobacter pylori* a fost decelată la 50% (14 pacienți) dintre aceștia. Cele mai frecvente subtipuri celulare diagnosticate care au asociat infecția HP au fost reprezentate de către limfomul difuz cu

celulă mare B (DLBCL) – 57.15% (8 pacienți) și limfomul extranodal marginal tip MALT - 28.57% (4 pacienți). Literatura de specialitate afirmă că limfoamele gastrice sunt reprezentate în mai mult de 90% din cazuri de limfoamele difuze cu celulă mare B și limfoamele MALT [1].

Infecția cu virus hepatic B a fost decelată la 25% (7 pacienți) cu limfoame primitive gastrice, iar imunodepresia la 5 dintre pacienți. Expunerea la radiații a pacienților a fost prezentă în cazul a doi pacienți, care au prezentat în antecedente neoplazii cu necesar de iradiere. Limfoamele gastrice debutează adesea după 50 ani la sexul masculin, în lotul de studiu vârsta medie a fost de 60 ani, iar sexul feminin a fost mai frecvent afectat (18 paciente – 64.29%)[1].

Din punct de vedere clinic, pacienții au prezentat durere abdominală (15 pacienți – 53.57%), inapetența (20 pacienți - 71.43%) și greață/ vărsăturile (6 pacienți – 21.43%). Aproximativ 36% dintre pacienții cu limfoame gastrice incluși în studiu au prezentat hemoragie digestivă.

Examenul endoscopic al pacienților cu limfoame gastrice a evidențiat prezența mai frecventă aspectului mixt al leziunilor (7 pacienți) și ulcerativ (6 pacienți). Aspectul de hipertrofie de pliuri gastrice a fost decelat la 4 pacienți. S-a mai decelat și aspect de hiperemie a mucoasei gastrice (4 pacienți) și hemoragie peteșială (1 pacient).

Ecoendoscopia efectuată la cei patru pacienți din lotul de studiu care au prezentat limfoame gastrice a evidențiat îngroșarea pereților gastrici cu afectarea seroasei (1 pacient) și prezența de adenopatii perigastrice care a contribuit la stadializarea bolii.

Examinarea prin computer tomografie a fost efectuată tuturor pacienților, aceasta a relevat prezența infiltrării tumorale a peretelui gastric, prezența adenopatiilor loco-regionale și la distanță.

Limfoamele primitive cu localizare la nivelul intestinului subțire asociază infecția bacteriană (*Campylobacter jejuni*), dar și virală (EBV și HIV)[7]. Cele mai frecvente limfoame de intestin subțire sunt asociate autoimunității (boala celiacă și boala Crohn)[1].

Pacienții incluși în studiu cu limfoame cu localizare la nivelul intestinului subțire au asociat infecția cu virusul Ebstein-Barr (1 pacient), infecției virale cu virus hepatic B (2 pacienți) și boală Crohn (1 pacient). Vârsta de debut al limfoamelor primitive de intestin subțire variază [1]. În lotul de studiu, vârsta medie de debut a limfoamelor cu localizare la nivelul intestinului subțire a fost de 58 ani. Din punct de vedere al sexului pacientului, afectarea în lotul de studiu a fost egală pentru cele două sexe (femei:bărbați=1:1).

Simptomatologia limfoamelor de intestin subțire nu este specifică, lotul de studiu a inclus manifestări clinice ca durerea abdominală (16 pacienți), vărsături (8 pacienți) și inapetență (4 pacienți)[1]. Ocluzia intestinală a fost decelată la 56.25% (9 pacienți) din pacienții cu limfoame intestinale primitive. Perforația intestinală a fost prezentă într-un singur caz diagnosticat cu limfom MALT.

Distribuția subtipurilor celulare cu afectare a intestinului subțire este extrem de variată conform datelor din literatură [1]. Limfoamele T reprezintă 10-25% din totalul limfoamelor cu localizare la nivelul intestinului subțire și se asociază frecvent enteropatiei [1]. În lotul de studiu, limfoamele T au reprezentat 31.25% (5 pacienți) care au prezentat limfom cu celulă mare T anaplastic (4 pacienți) și limfom cu celulă T asociat enteropatiei (1 pacient).

Endoscopia digestivă evidențiază prezența ulcerății, polipi sau mase tumorale [1, 6]. În lotul de studiu, pacienții au prezentat pattern polipoid – exofitic (2 pacienți) și ulcerativ (2 pacienți).

Evaluarea imagistică a presupus efectuarea de computer tomografie abdomino-pelvină care a evidențiat ocluzia intestinală prin prezența de infiltrare tumorală la nivelul anșelor jejunale și ileale cu producerea de stenoze tumorale la acest nivel și prezența de numeroase adenopatii abdominale. Într-un singur caz, examinarea CT a evidențiat prezența de pneumoperitoneu secundară perforației unei anse ileale prin prezența unei formațiuni tumorale circumferențiale la acest nivel.

Limfoamele colorectale sunt rare, literatura de specialitate a stabilit un procent de 6-12% [1]. Debutază la pacienți de sex masculin cu vârste de 50-70 ani [1]. Acest tip de limfoame au ca factori incrimanți în patogeneză autoimunitate, virusul EBV, dar și prezența de infecție HP în cazul limfoamelor MALT rectale [1]. Lotul de studiu, a inclus 3 pacienți cu afectare colonică care au asociat infecția cu VHB (1 pacient) și infecția cu VHC (1 pacient). Vârsta medie a pacienților cu limfoame colonice a fost de 69 ani, iar doi dintre aceștia au fost de sex masculin. Simptomatologia clinică a fost nespecifică și în cazul acestor limfoame, cel mai frecvent au asociat durerea abdominală (3 pacienți). Examinarea imunohistochimică a stabilit diagnosticul de limfom în manta (2 pacienți) și limfom difuz cu celulă mare B (1 pacient).

Limfoamele primitive rectale sunt rare [1]. În lotul de studiu au fost decelate la 3 pacienți, care au prezentat vârsta medie de 77 ani, mai frecvent la bărbați (2 pacienți). Pacienții incluși în studiu nu au asociat infecție cu HP. Doi dintre cei trei pacienți au asociat ca factor de risc fumatul.

Manifestările clinice nu sunt specifice, asociază durere abdominală, scădere ponderală, hemoragie digestivă [4]. Rar poate asocia prezența de obstrucție cu apariția fenomenelor de ocluzie sau perforație [4]. În lotul de studiu, manifestările clinice care duc la stabilirea diagnosticului au constat în prezența rectoragiilor (2 pacienți) și a scaunelor diareice (2 pacienți). Din punct de vedere endoscopic, pacienții au prezentat mase tumorale cu caracter polipoidal (2 pacienți), ulcero-vegetante (4 pacienți). În literatură, se consideră că aspectul endoscopic cel mai frecvent este reprezentat de către formațiunile tumorale ulcero-vegetante, infiltrative [1]. Aceștia au beneficiat de efectuarea de computer tomografie și rezonanță magnetică pentru stadializare.

10. SUPRAVIEȚUIREA PACIENȚILOR ȘI FACTORII DE PROGNOSTIC ÎN LOTUL DE STUDIU

Supraviețuirea pacienților este influențată de o serie de factori. Studiile au demonstrat că vârsta pacientului >60 ani, stadiile avansate de boală, valorile crescute ale lactat dehidrogenazei serice, scorul ECOG ≥ 2 oferă un prognostic rezervat [7]. Un prognostic bun s-a observat atunci când pacienții asociază o histologie cu risc scăzut, ECOG <2, rezecție chirurgicală și sexul feminin [6].

În lotul de studiu au fost analizați toți factorii de prognostic din literatură pentru a stabili corelații cu literatura de specialitate. Astfel a fost analizată **vârsta pacienților**, majoritatea pacienților incluși în studiu au prezentat vârsta ≥ 60 ani – 66.67% (42 pacienți). Analiza statistică a evidențiat o curbă de supraviețuire pentru pacienții cu vârste mai mici de 60 ani superioară celor cu vârste ≥ 60 ani, obținându-se rezultate cu semnificație statistică ((**p=0.0253**)).

Factori de prognostic ca sexul pacientului, histologia, subtipul celular, localizarea la nivelul tubului digestiv și respectiv stadializarea Ann Arbor au fost analizați la nivelul lotului de studiu, fără a se putea obține rezultate cu semnificație statistică.

Factori ca statusul de performanță al pacientului și scorul de prognostic internațional au prezentat rol prognostic pentru pacienții incluși în studiu, datele obținute fiind cu semnificație statistică.

Statusul de performanță a pacientului (PS/ECOG) - Alt factor de prognostic pentru acest tip de patologie este reprezentat de către statusul funcțional al pacientului – ECOG care influențează la rândul lui supraviețuirea [7]. În lotul de studiu, pacienții cu valori ECOG < 2 au

prezentat o mediană a supraviețuirii superioară celor cu ECOG ≥ 2 , 20 luni versus 4 luni. Analiza statistică care a presupus efectuarea testului mediane a stabilit o valoare **a lui p semnificativ statistic ($p=0.022$)**. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier pentru pacienții care au realizat un PS <2 prezintă o supraviețuire superioară celor cu PS ≥ 2 , astfel analiza statistică a oferit rezultate **cu semnificație statistică înaltă ($p=0.0002$)**(Fig. 10.1). În concluzie, ECOG/PS reprezintă factor de prognostic în lotul de studiu.

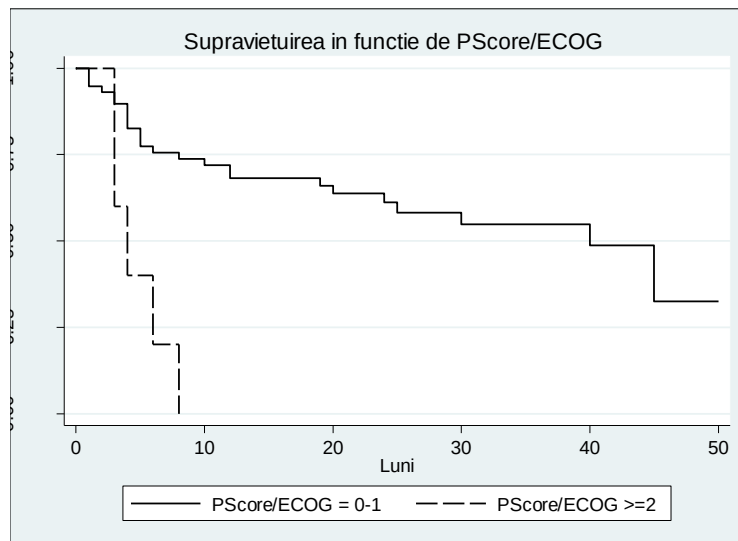


Figura 10.1. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea pacienților cu limfoame primitive de tub digestiv și scorul ECOG.

Scorul de prognostic IPI este extrem de important în stabilirea prognosticului pacienților cu limfoame primitive de tub digestiv. În lotul de studiu, pacienții cu IPI 0-1 prezintă valori superioare ale supraviețuirii comparative cu cei care au un scor IPI ≥ 2 . Rezultatele obținute ca urmare a efectuării testului mediane sunt cu **valoare semnificativă statistic ($p = 0.004$)**.

Curba de supraviețuire Kaplan-Meier este superioară pacienților cu IPI 0-1 față de cei față de cei cu IPI ≥ 2 . **Scorul de prognostic internațional reprezintă un factor de prognostic și în lotul de studiu ($p=0.0001$)**(Fig. 10.2). Indexul internațional de prognostic (IPI) joacă un rol important în supraviețuirea pacienților, astfel cu cât IPI este mai mic cu atât mai mare este supraviețuirea pacienților [4].

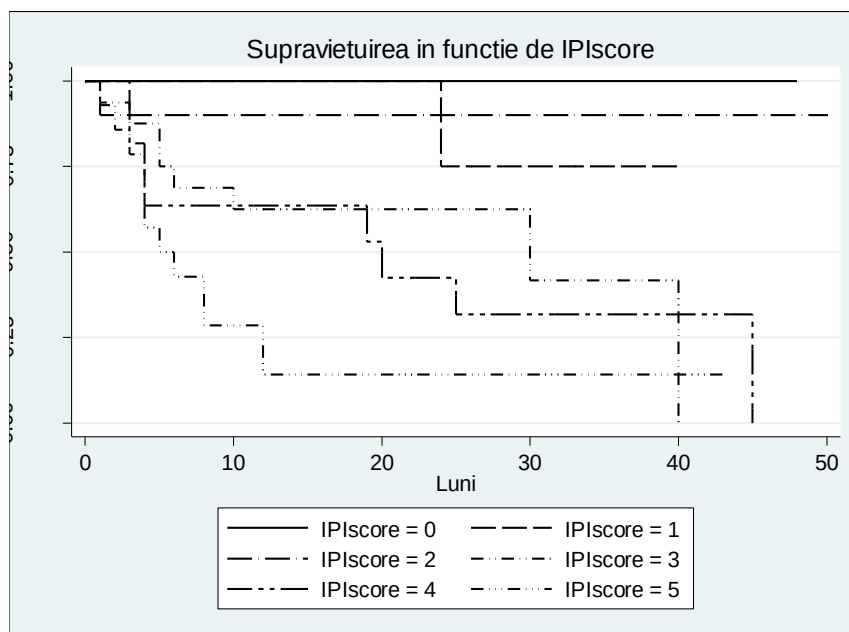


Figura 10.2. Curba Kaplan-Meier – supraviețuirea pacienților în funcție de scorul IPI la diagnostic.

Parametrii biologici studiați pe lotul de pacienți au inclus viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), lactat dehidrogenaza serică (LDH), proteina C-reactivă și albumina serică.

În urma analizei statistice s-au obținut rezultate cu semnificație statistică pentru **VSH ($p=0.024$)**, astfel aceasta reprezintă un **factor important de prognostic** în lotul de studiu. Rezultatele obținute pentru **lactat dehidrogenaza serică (LDH)** sunt și ele cu semnificație statistică (**$p=0.032$**), astfel încât **LDH** reprezintă și în lotul de studiu **factor de prognostic**.

Proteina C-reactivă (CRP), marker inflamator, considerată de unii autori ca fiind un factor de prognostic, a fost analizat și pe lotul de studiu [39, 40]. Testul medianei aplicat la nivelul lotului de studiu a stabilit o valoare a lui **p** cu **semnificație statistică înalt semnificativă ($p=0.003$)**, astfel CRP a reprezentat **factor de prognostic în lotul de studiu**.

Albumina serică - Nu există date clare în literatură care să ateste rolul prognostic al albuminei serice la pacienții cu limfoame primitive de tub digestiv [41]. În 2017, Spassov împreună cu colaboratorii săi publică date referitoare la pacienții cu nou diagnosticați cu limfoame difuze cu celulă mare B și rolul prognostic al albuminei serice la acești pacienți [41, 42, 43]. Rezultatele obținute pe lotul de studiu în urma aplicării testului Log-rank sunt cu tendință la

semnificație statistică ($p=0.07$). **În concluzie, albumina serică poate fi considerată factor de prognostic în lotul de studiu.**

Supraviețuirea pacienților în funcție de **markerii imunohistochimici** studiați pe populația de studiu a inclus evaluarea bcl-6, bcl-2 și Ki-67. Datele din literatură susțin că prezența **bcl-6** oferă un prognostic favorabil pacienților cu limfoame B gastrice, iar bcl-2 asociază prognostic nefavorabil pentru subtipul celular DLBCL [44, 45]. Sunt studii care atestă că prezența dublei expresii a genelor MYC și Bcl-2 oferă un prognostic rezervat pacienților tratați cu schema R-CHOP, altele infirmă acest lucru [45]. Ki-67 reprezintă un factor de proliferare cu rol prognostic pentru pacienții cu limfoame în manta, dar și pentru limfoamele DLBCL după tratamentul cu rituximab [46].

În lotul de studiu, au fost analizați cei trei markeri imunohistochimici, bcl-6, bcl-2 și Ki-67. Numărul pacienților la care aceștia au fost decelați nu este mare decât în cazul expresiei de Ki-67 - 53.97% (34 pacienți) care au prezentat valori de peste 70%. Analiza statistică a acestor trei parametri nu a putut oferi rezultate cu semnificație statistică în supraviețuirea pacienților din lotul de studiu (bcl-6 - $p=0.4209$, bcl-2 - $p=0.2186$ și Ki-67 - $p=0.2403$).

Supraviețuirea pacienților în funcție de opțiunea terapeutică a fost extrem de variată. O supraviețuire superioară au prezentat pacienți care au beneficiat de intervenție chirurgicală și chimioterapie – 24 luni și respectiv chimioterapie și eradicare *Helicobacter pylori* – 23 luni. Pacienții cu chimioterapie au prezentat o mediană a supraviețuirii de 14 luni, iar cei care au beneficiat de chimioterapie + intervenție chirurgicală + eradicare HP au prezentat o mediană de 12 luni. Pacienții care au beneficiat doar de intervenție chirurgicală au prezentat o mediană a supraviețuirii de 11 luni. Testul medianei a stabilit rezultate **cu tendință către semnificație statistică ($p=0.075$)**. Datele obținute pentru supraviețuirea pacienților care au efectuat tratament chirurgical combinat cu chimio-imunoterapie sunt similare celor din literatură [47].

Analiza statistică a datelor obținute pentru tratamentul pacienților a constatat în efectuarea testului Log-rank care a oferit rezultate cu **întă semnificație statistică ($p<0.0001$) (Fig. 10.3)**. În concluzie, **opțiunea terapeutică** reprezintă **factor de prognostic** pentru pacienții diagnosticați cu limfoame primitive de tub digestiv incluși în studiu.

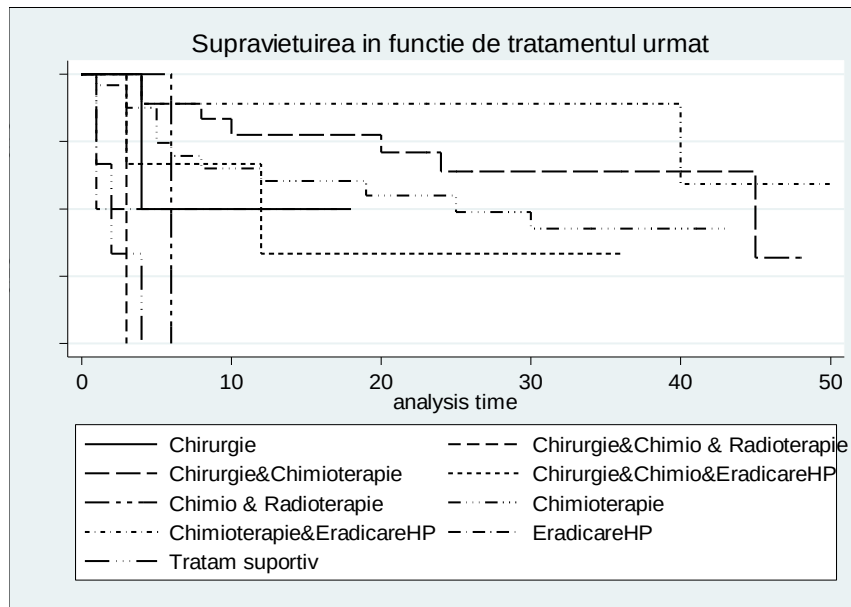


Figura 10.3. Curba Kaplan-Meier- Supraviețuirea pacienților în funcție de tipul de tratament aplicat fiecărui pacient.

Intervenția chirurgicală a presupus efectuarea de diferite rezecții de organ în funcție de localizarea leziunilor. Analiza statistică a presupus efectuarea testului mediane și a testului Log-rank fără a putea obține rezultate cu semnificație statistică ($p=0.181$ și respectiv $p=0.6216$). În concluzie, tratamentul chirurgical nu reprezintă factor de prognostic în lotul de studiu.

11. IMPACTUL ENDOSCOPIEI DIGESTIVE ÎN DIAGNOSTICUL, MONITORIZAREA ȘI EVOLUȚIA PACIENȚILOR DIN LOTUL DE STUDIU

Endoscopia digestivă joacă un rol important în diagnosticul și monitorizarea pacienților cu limfoame primitive de tub digestiv. De asemenea endoscopia digestivă are rol și ca tratament pentru acei pacienți care prezintă complicații ca hemoragia digestivă (aplicare de hemoclipuri, termocoagulare, hemospray) sau stenoze (aplicarea de stenturi de plastic sau metalice). Un alt rol îl reprezintă tratamentul curativ ce constă în rezecții mucosale ale leziunilor limfomatoase (EMR).

Din cei 63 pacienți, endoscopia digestivă a fost efectuată la 47 pacienți cărora li s-au recoltat biopsii, diagnosticul de certitudine a fost stabilit astfel la 37 pacienți (78.72%). Datele obținute sunt similare celor din studiile de specialitate care atestă acuratețea diagnosticului prin recoltarea de biopsii la 50-75% din cazuri [1].

Supraviețuirea pacienților din lotul de studiu care au efectuat endoscopie a fost superioară celor care nu au beneficiat de aceasta, mediana supraviețuirii fiind de 21 luni versus 4.5 luni. S-a aplicat testul mediane care a oferit rezultate cu tendință către semnificație statistică ($p=0.09$), astfel endoscopia digestivă la diagnostic poate influența supraviețuirea pacienților prin diagnosticul precoce al acestei patologii. Testul Log-rank pentru egalitatea funcțiilor de supraviețuire a oferit **rezultate cu înaltă semnificație statistică ($p=0.0003$)** pentru pacienții care au beneficiat de endoscopie digestivă la diagnostic (Fig. 11.1). **În concluzie, diagnosticul precoce al limfoamelor primitive de tub digestiv oferă acestora un prognostic superior celor care sunt diagnosticați în stadii tardive de boală.**

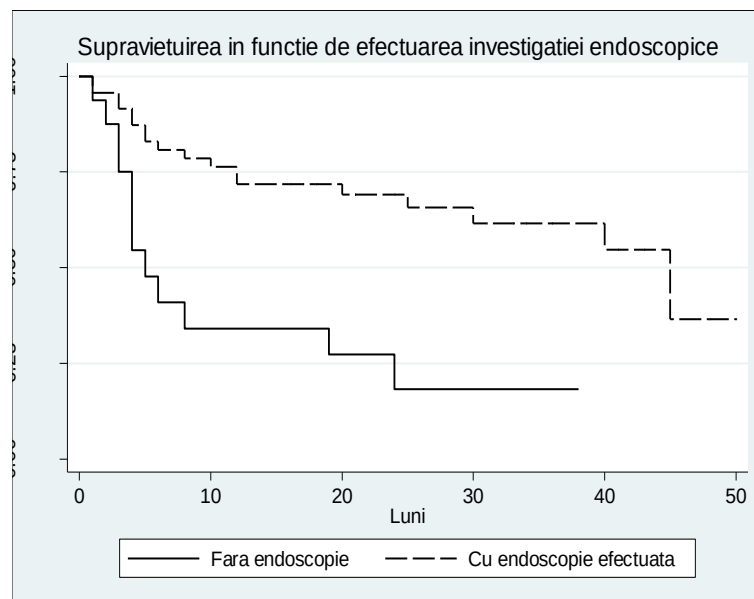


Figura 11.1. Curba Kaplan- Meier – Supraviețuirea pacienților și efectuarea de endoscopie digestivă.

Monitorizarea endoscopică a pacienților a dus la stabilirea atât a remisiunii histologice, dar și a recidivei tumorale. Pacienții monitorizați endoscopic au prezentat o supraviețuire superioară celor care nu au beneficiat de aceasta, analiza statistică oferind rezultate cu **semnificație statistică ($p=0.01$)**. În concluzie, pacienții necesită monitorizare endoscopică permanentă în vederea stabilirii precoce a recidivei tumorale, dar și stabilirea conduitei terapeutice în timp util.

12. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CARE AU OBTINUT REMISIUNEA CLINICĂ

Monitorizarea pacienților în lotul de studiu care au obținut remisiunea clinică a presupus evaluarea acestora la 3 luni în primii 3 ani, bianul în următorii 2 ani și apoi anual după primii 5 ani, evaluarea pacienților s-a efectuat din punct de vedere clinic și paraclinic. Pacienții au beneficiat de recoltarea de probe biologice, endoscopie digestivă de control cu recoltare de biospii țintite, computer tomografie, rezonanță magnetică și PET-CT. Pacienții cu afecțiuni din sferă ORL au fost monitorizați de către medicii specialiști ORL și hematologi. Aceștia din urmă au beneficiat și de computer tomografie cap și regiune cervicală (9 pacienți).

Monitorizarea endoscopică este obligatorie la 3 și 6 luni de la tratamentul de eradicare HP prin recoltarea de biopsii țintite pentru a stabili remisiunea histologică conform criteriilor GELA [6, 12]. În următorii doi ani, evaluarea endoscopică are loc la fiecare 6 luni, urmând ulterior să fie efectuată anual [6, 12].

13. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Tema de cercetare a permis compararea rezultatelor obținute cu datele din literatura de specialitate având în vedere faptul că studiul a fost unicentric, observațional și perioada de desfășurare a fost scurtă, patologia studiată fiind rară la nivel mondial.

Rolurile gastroenterologului și al endoscopiei digestive sunt importante în stabilirea diagnosticului precoce și în monitorizarea pacienților cu limfoame primitive digestive, ceea ce impune formarea de echipe multidisciplinare pentru a manageria corect acești pacienți alături de medicii specialiști hemato-oncologi.

Rolul endoscopiei digestive este important pentru diagnostic, monitorizare, tratament curativ al limfoamelor de tub digestiv (rezeccii mucoale endoscopice) cât și al complicațiilor acestora (hemoragii, stenoze).

CONTRIBUȚII PERSONALE

În urma analizei statistice efectuate pe lotul de studiu am obținut date atât cu semnificație statistică, dar și fără semnificație statistică, astfel încât mai jos sunt concluzionate datele obținute.

Lotul de studiu a inclus 63 pacienți diagnosticați mai frecvent cu limfoamele B - 88.89%

(56 pacienți), date similare celor din literatură.

Limfoamele B debutează cu precădere la pacienții cu vârste peste 60 ani, iar limfoamele T la pacienții cu vârstă <60 ani (**p=0.014**).

Cel mai frecvent subtip celular a fost limfomul difuz cu celulă mare B (DLBCL) - 52.38% (33 pacienți).

Stomacul reprezintă segmentul de tub digestiv cel mai frecvent afectat - 44.44%, urmat de către intestinul subțire – 25.40% .

Limfoamele digestive au caracter indolent, diagnosticul fiind stabilit în forme tardive de boală prin apariția de complicații ca **ocluzie intestinală (p=0.024)** sau **mase abdominale palpabile (p=0.05)**.

Diagnosticul pacienților este realizat adesea în forme avansate de boală (stadiile III-IV) - 68.26% (43 pacienți), 40% dintre aceștia fiind în stadiul IV de boală. Stadializarea Ann Arbor poate fi considerat factor de prognostic pentru pacienții din lotul de studiu, rezultatele statistice obținute sunt cu tendință către semnificație statistică (p=0.08).

Pentru stabilirea posibilor factori etiologici ai limfoamelor digestive au fost studiate infecții bacteriene (*Helicobacter pylori*) și respectiv virale (EBV, HIV, VHB, VHC), autoimunitatea, imunosupresia, istoricul de neoplazii și respectiv fumatul. Rezultatele obținute au demonstrat că istoricul de iradiere al pacientului pentru diferite neoplazii reprezintă factor etiologic pentru pacienții incluși în studiu (**p=0.05**).

Analiza statistică a lotului de studiu a inclus evaluarea factorilor de prognostic studiați și de către literatura de specialitate pentru limfoamele digestive, dar și pentru anumite subtipuri celulare care au impact asupra evoluției pacienților. Astfel s-au obținut următorii factori de prognostic în lotul de studiu:

- **Vârsta pacienților** – pacienții cu vârsta <60 ani au o supraviețuire superioară celor ≥ 60 ani (**p=0.0253**).
- Statusul de performanță al pacienților – (**p<0.0001**).
- Scorul internațional de prognostic (IPI) – (**p<0.0001**).
- **Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH ≥50mm/h)(p=0.024)**.
- **Lactat dehidrogenaza serică (LDH)(p=0.03)**.
- **Proteina C-reactivă (p=0.003)**.

- **Albumina serică** - poate fi considerată factor de prognostic pentru limfoamele primitive de tub digestiv (**p=0.07**).
- **Opțiunea terapeutică** (**p<0.0001**).

În lotul de studiu, predictorii semnificativi ai supraviețuirii sunt reprezentați de către vârsta, statusul de performanță al pacientului (ECOG), indexul de prognostic internațional (IPI), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), proteina C-reactivă (CRP), dar și opțiunea terapeutică.

Pacienții diagnosticați endoscopic precoce prezintă o supraviețuire superioară celor care nu au beneficiat de aceasta (**p=0.0003**), prin instituirea tratamentului specific într-un timp scurt. Rolul endoscopiei în monitorizarea pacienților este extrem de important, deoarece stabilește recidiva tumorală precoce și contribuie la supraviețuirea pacienților (**p=0.01**).

Obținerea de date cu impact științific pe un studiu unicentric, ne face să considerăm că extinderea acestui studiu în mai multe centre hematologice va duce la obținerea de date cu mare impact științific pentru stabilirea etiopatogeniei, dar și a factorilor de prognostic pentru pacienții cu limfoame primitive digestive din țara noastră. De asemenea rezultatele obținute vor contribui la diagnosticul precoce și creșterea supraviețuirii pacienților cu limfoame primitive digestive.

BIBLIOGRAFIE

1. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17(6):697-707.
2. Li M, Zhang S, Gu F, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of primary gastrointestinal lymphoma: a 22-year experience from South China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(5):2718-2728.
3. Ge Z, Liu Z, Hu X. Anatomic distribution, clinical features, and survival data of 87 cases primary gastrointestinal lymphoma. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):1-7.
4. Chen Y, Chen Y, Chen S, et al. Primary gastrointestinal lymphoma a retrospective multicenter clinical study of 415 cases in Chinese province of guangdong and a systematic review containing 5075 Chinese patients. *Med (United States)*.

2015;94(47):e2119.

5. Matysiak-budnik T, Fabiani B, Hennequin C, et al. Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH). *Dig Liver Dis*. 2018 Feb;50(2):124-131.
6. Juárez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC, Dalia S. Primary Gastric Lymphoma, Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Treatment. *Cancer Control*. 2018;25(1):107327481877825.
7. Vetro C, Bonanno G, Giulietti G, et al. Rare gastrointestinal lymphomas: The endoscopic investigation. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(10):928-949.
8. Koch P, Del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the german multicenter study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3861-3873.
9. Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M, Wang J. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):209-225.
10. Gou HF, Zang J, Jiang M, et al. Clinical prognostic analysis of 116 patients with primary intestinal non-Hodgkin lymphoma. *Med Oncol*. 2012;29(1):227-234.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2391.
12. Vetro C, Romano A, Amico I, et al. Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: From diagnosis to follow-up. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12993-13005.
13. O'Malley DP, Goldstein NS, Banks PM. The recognition and classification of lymphoproliferative disorders of the gut. *Hum Pathol*. 2014;45(5):899-916.
14. Thieblemont C, Zucca E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(1-2):109-117.
15. Shi Z, Ding H, Shen QW, et al. The clinical manifestation, survival outcome and predictive prognostic factors of 137 patients with primary gastrointestinal lymphoma (PGIL). *Med (Baltimore)*. 2018;97(1):1-11.

16. Kim SJ, Choi CW, Mun YC, et al. Multicenter retrospective analysis of 581 patients with primary intestinal non-hodgkin lymphoma from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). *BMC Cancer*. 2011;11:1-12.
17. Rehaman SA, Ramachandra CS, Jackaya RP. Primary gastrointestinal lymphoma presenting as perforation peritonitis. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(3):22-24.
18. Bennani-Baiti N, Daw HA, Cotta C, et al. Low-grade follicular lymphoma of the small intestine: A challenge for management. *Semin Oncol*. 2011;38(6):714-720.
19. Malipatel R, Patil M, et al. Primary Gastric Lymphoma: Clinicopathological Profile. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8(1):6–10.
20. Genovese F, Becchina G, Nagar C, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma developing within a rectal tubular adenoma with low-grade dysplasia: A case report. *J Med Case Rep*. 2014;8(1):1-5.
21. Malfertheiner P, Megraud F, Morain CAO, et al. Management of Helicobacter pylori infection d the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
22. Malfertheiner P, Megraud F, Morain CAO, et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V / Florence Consensus Report. 2017:6-30.
23. Lee CM, Lee DH, Ahn BK, et al. Correlation of Endoscopic Findings of Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma with Recurrence after Complete Remission. *Clin Endosc*. 2017;50(1):51-57.
24. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li Y, Tsang R. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas : Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Radiat Oncol Biol*. 2015;92(1):11-31.
25. Habtemariam B, Ouyang Y, Saber H, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: brentuximab vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma or relapsed systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Nov 1;18(21):5845-5849.
26. Grewal J, Saria M, Grewal HK, and Kesari S. Neoplastic meningitis resulting from hematological malignancies: pharmacokinetic considerations and maximizing outcome. *Clin Investig (Lond)*. 2011;1(10):1391–1402.
27. Arkenau H, Chong G, Cunningham D, et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*.

- 2007;18(3):541-5.
28. le Gouill S, de Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naïve and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica*. 2011;96(8):1128-1135.
 29. Nakamura S, Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: Recent advances in diagnosis and treatment. *Digestion*. 2013;87(3):182-188.
 30. Tasleem S, Sood GK. Hepatitis C Associated B-cell Non-Hodgkin Lymphoma : Clinical Features and the Role of Antiviral Therapy. *J Clin Transl Hepatol*. 2015; 3(2): 134–139.
 31. Khaled H, Abu-taleb F, Haggag R. Hepatitis C virus and non-Hodgkin 's lymphomas : A minireview. *J Adv Res*. 2017 Mar; 8(2): 131–137.
 32. Sharma R, Barber I. Lead Toxicity and Postnatal Development of Gastrointestinal Tract. *Universal Journal of Environmental Research and Technology*. 2014;4(3):121-133.
 33. Nadon L, Latreille B, Siemiatycki J. Original Contribution Occupational Exposure to Lead Compounds and Risk of Cancer among Men : A Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2007;166(9):1005-1014.
 34. Ng AK, Bernardo MVP, Weller E, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy : long-term risks and risk factors. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):1989-1996.
 35. Foon KA, Lichtman MA. General Considerations of Lymphoma: Epidemiology, Etiology, Heterogeneity, and Primary Extranodal Disease. *Williams Hematol 8e*. 2010, 97:1-39.
 36. Schaapveld M, Aleman B, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373:2499-2511.
 37. Li LF, Chan RLY, Lu L, et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). *Int J Mol Med*. 2014;34(2):372-380.
 38. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017 Sep 21;130(12):1409-1417.
 39. Li Y, et al. Serum C-Reactive Protein (CRP) as a Simple and Independent Prognostic

- Factor in Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *PLoS One*. 2013;28,8(5):e64158
40. Máira T, Luiza A, Miranda P, Fortier SC, Chiattonne CS. Evaluation correlates C-reactive protein with advanced stage Hodgkin's lymphoma and response to treatment in a tertiary university hospital in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015; 37(4): 242–246.
 41. Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of Oncology*. 2017;28:1436–1447.
 42. Eatrides J, Thompson Z, et al. Serum albumin as a stable predictor of prognosis during initial treatment in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Annals of Hematology*. 2015;94(2):357–358.
 43. Bairey O, Shacham-Abula A, et al. Serum albumin level at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: an important simple prognostic factor. *Hematol Oncol*. 2016 Dec;34(4):184-192.
 44. Xia B, Zhang L, Guo SQ, et al. Coexpression of MYC and BCL-2 predicts prognosis in primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2433-2442.
 45. Chen YW, Hu XT, Liang AC, et al. High BCL6 expression predicts better prognosis, independent of BCL6 translocation status, translocation partner, or BCL6-deregulating mutations, in gastric lymphoma. *Blood*. 2006;108(7):2373-2383.
 46. Tae-Dong J, Hyun-Sook C, et al. Prognostic relevance of the Ki-67 proliferation index in patients with mantle cell lymphoma. *Blood Res*. 2016;51:127-32.
 47. Shi Z, Ding H, Shen QW, et al. The clinical manifestation, survival outcome and predictive prognostic factors of 137 patients with primary gastrointestinal lymphoma (PGIL). *Med (Baltimore)*. 2018;97(1):1-11.

LISTĂ LUCRĂRI PUBLICATE

1. **Petruța Jantea**, Ana-Maria Vlădăreanu, Roxana Maria Nemeș, Camelia Dobrea, Corina Silvia Pop. **Pathophysiological Correlation's in Gastro-Intestinal Lymphomas.** Revista Română de Anatomie funcțională și clinică, macro- și microscopică și de Antropologie. 2015, Vol. XIV (3), pp 538-548. ISSN 1583-4026.
http://revanatomie.ro/ro/abstract.php?an_rev=2015&nr_rev=3&nr_art=33
2. **Petruța Violeta Filip**, Denisa Cuciureanu, Laura Sorina Diaconu, Ana Maria Vladareanu, Corina Silvia Pop. **MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment.** Journal of Medicine and Life Vol. 11, Issue 3, July-September 2018, pp. 187–193. Print ISSN 1844-122X, Online ISSN 1844-3117 și 1844-3109.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6197515/>
3. **Petruța Violeta Filip**, Sorina Diaconu, Paraschiva Postolache, Corina Silvia Pop, Vlădăreanu Ana-Maria. **Primary gastric Lymphoma in a prospective study.** The Medical-Surgical Journal, 2019, Vol 123 (1): pp77-83. ISSN: 0048-7848.
<https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/1729>