

616-006

R 67

Maria Robu

# LIMFOAMELE NEHODGKINIENE

- PATOGENIE,
- TABLOUL CLINIC,
- PATOMORFOZA DE VÂRSTĂ,
- TRATAMENTUL

Chișinău, 2003

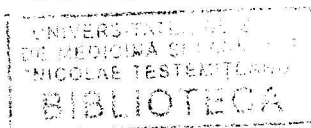
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
“Nicolae Testemițanu”

Maria Robu

# Limfoamele nehodgkiniene

*patogenie, tabloul clinic,  
patomorfoza de vârstă,  
tratamentul*

633548



Chișinău, 2003

Aprobat de Consiliul Metodic Central  
al USMF "N. Testemițanu" cu nr.3 din decembrie 2002

**Recenzenți:**

**I. CORCIMARU** - Membru Cor. al AȘM, d.h.m., prof. univ., șeful  
Catedrei Hematologie și Oncologie a USMF "N. Testemițanu"

**I. LAZAREV** - Om emerit, d.h.m., șeful Laboratorului Citologic  
al Institutului Oncologic din Moldova

Redactor: Elena Țau

*Prezenta lucrare este consacrată limfoamelor nehodgkiene — patologie frecvent întâlnită în practica medicală, studiarea căreia în aspect modern s-a început în ultimele două decenii. Sunt elucidate epidemiologia, patogenia, tabloul clinic și principiile de tratament al acestor limfoame.*

*Pentru prima dată sunt oglindite particularitățile clinico-morfologice în funcție de vârstă. Deoarece limfoamele nehodgkiene se pot dezvolta în orice organ în expunerea evoluției clinice s-a luat în considerare nu numai variantele morfologice dar și localizarea focarului primar al tumorii.*

*Lucrarea va contribui la studiarea mai profundă de către studenți și rezidenți a limfoamelor nehodgkiniene, care pot fi vindecate în stadiile inițiale ale bolii.*

# CUPRINS

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE .....	4
PATOGENIE .....	4
CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ A LIMFOAMELOR NEHODGKINIENE .....	5
MANIFESTĂRILE CLINICE ALE LNH .....	16
PARTICULARITĂȚILE TABLOULUI CLINIC ÎN ASPECT DE VÂRSTĂ.....	23
DIAGNOSTICUL, INVESTIGAȚIILE PARACLINICE ȘI DE LABORATOR .....	33
TRATAMENTUL LNH .....	34
CONCLUZII .....	41
BIBLIOGRAFIE .....	43



## ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

Limfoamele nehodgkiniene (LNH) sunt tumori maligne, care se dezvoltă din celule hemopoetice situate extramedular. Ele reprezintă unele dintre cele mai frecvente forme de hemoblastoze.

Indicele morbidității al LNH în Moldova constituie 4,1. Morbiditatea este mai înaltă la bărbați (4,7) decât la femei (3,6). LNH se dezvoltă la persoanele de toate vârstele. Morbiditatea crește cu vârsta atingând cel mai înalt nivel la persoanele care au trecut de 60 de ani.

Se observă anumite particularități de răspândire teritorială a LNH. Cel mai înalt indice al morbidității LNH s-a înregistrat în Israel — 7,5 la bărbați și 5,3 la femei. Cu deosebire relevante sunt datele despre răspândirea teritorială a limfoamelor T-celulare, care se întâlnesc mai des în Japonia, unde ele constituie aproximativ 40% din toate limfoamele maligne. Din LNH cu particularități de răspândire teritorială face parte și limfomul Burkitt, care prima dată a fost atestat în Africa. În prezent cazuri de acest limfom sunt consemnate în țările din Europa și America.

## PATOGENIE

LNH sunt tumori clonale. Toate celulele maligne provin dintr-o celulă primar malignizată, ce se confirmă prin identitatea particularităților cariotipului și molecular-genetice. Fiecare variantă morfologică a LNH are prototipul său de celulă normală, din care se dezvoltă limfomul respectiv după malignizarea acestei celule.

S-a constatat că LNH se dezvoltă unifocal. Cu alte cuvinte, prima celulă malignă multiplicându-se formează focarul tumoral primar, de unde procesul ulterior în majoritatea cazurilor se răspândește într-o anumită consecutivitate ce bine se observă îndeosebi în stadiile inițiale.

Dezvoltarea unifocală și caracterul procesului tumoral s-au aflat la baza perfecționării metodelor de tratament și a succeselor obținute în ameliorarea prognosticului LNH.

## CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ A LIMFOAMELOR NEHODGKINIENE

Concepțiile despre LNH s-au schimbat de multe ori în dependență de interpretarea originii celulelor care formează substratul morfologic al tumorii. Faptul a implicat drept urmare și modificări terminologice.

Printre primele denumiri ale acestei patologii figurează „limfosarcom”. Termenul a fost utilizat de Virchov în 1863 la descrierea maladiilor maligne ale ganglionilor limfatici.

În 1928 Oberling folosește termenul „reticulosarcom” pentru a denumi una dintre formele de tumori ale oaselor, care, după părerea lui, nu se deosebește de aceleași tumori ale ganglionilor limfatici. Ulterior au apărut multe publicații despre tumorile ganglionilor limfatici categorisite drept reticulosarcom. Acest termen a început să fie folosit mult mai frecvent decât cel de limfosarcom. Р.Д. Штерн (1960, 1970) a propus să se renunțe la denumirea de limfosarcom, deoarece ea a pierdut sensul histogenetic. Н.А. Краевский cu soaut. (1965) a ajuns la concluzia că reticulosarcomul și limfosarcomul sânt identice optând pentru includerea ambelor în grupul reticulozelor. Aceste considerări au fost bazate pe concepția despre celula reticulară ca celulă de tulpină pentru celulele hemopoietice.

Observațiile clinice au demonstrat că această patologie se manifestă foarte divers și că folosirea noțiunilor de „reticulosarcom” și „reticuloză” limitează posibilitățile de efectuare a corelărilor clinico-morfologice.

Printre primele clasificări de LNH, care au permis de a explica particularitățile evoluției lor clinice, este cea elaborată de Rappaport (1966) (tabelul 1). Pentru denumirea tumorilor țesutului limfatic, el recurge la termenul „limfoame maligne”, care este pus în circulație în 1883 de Billroth și care continuă să aibă o largă răspândire în ultimii 40—50 ani în SUA, Marea Britanie și alte țări europene.

Noțiunea de limfoame nehodgkiniene în mare măsură caracterizează diversitatea formelor acestei patologii și poate fi folosită pentru denumirea tumorilor, care se dezvoltă în ganglionii limfatici și alte organe nu numai din celulele limfatice, dar și din

alte celule-histiocite, celule reticulare. Însă unii autori (76, 107) folosesc termenul „hematosarcom”, propus de savanții francezi (63).

Clasificarea Rappaport (1966) se bazează pe principii morfologice. Variantele LNH sunt delimitate în funcție de 3 factori: conținutul celular al tumorii, gradul de diferențiere a celulelor și caracterul creșterii lor (nodular sau difuz). Importanța clinică a clasificării lui Rappaport (1966) a fost confirmată de studierea clinico-morfologică a LNH. Prognosticul LNH depinde de componența celulară și caracterul creșterii celulelor — difuz sau nodular. Durata medie a vieții bolnavilor cu același tip de celule este mai mare în cazul variantelor nodulare decât în cazul celor difuze (30, 43, 50, 83, 129).

O perfecționare simțitoare a clasificărilor LNH este realizată datorită datelor noi privind corelările dintre schimbările morfologice în ganglionul limfatic și funcția imunologică a elementelor lui celulare. Sunt relevante sub aspectul dat rezultatele investigațiilor lui Lukes și Collins (1973), care demonstrează că multe semne morfologice ale celulelor limfoide reflectă diferite etape ale fenomenului de blasttransformare. Lukes și Collins (1973) constată că blasttransformarea B-limfocitelor are loc în centrele germinative ale foliculilor ganglionilor limfatici. Conform datelor obținute de acești autori, B-limfocitele mici sosite din măduva oaselor și situate lângă foliculi, sub influența celulelor perifoliculare dendritice, purtătoare de antigen, se mișcă spre centrul foliculului. Concomitent, nucleul limfocitului mic se clivează și se formează așa-numitele celule mici clivate (small cleaved cells), care, mărindu-se, se transformă în celule mari cu nucleu clivat (large cleaved cells). Ulterior nucleul capătă o formă rotundă sau puțin ovală, apar nucleole, citoplasma devine mai pronunțată și piraninofilă (celule mici neclivate). Aceste celule continuă să se mărească și ating dimensiuni de peste 4 ori mai mari decât cele ale limfocitului mic primar. Ele se numesc celule mari cu nucleu neclivat, în interiorul lor conturându-se clar nucleoli. Celulele mari neclivate din nou nimeresc în zona interfoliculară sub formă de imunoblast de origine B-celulară. Aici ele pot să prolifereze ca imunoblaști din celule B-celule sau să se transforme în B-limfocite mici, celule plasmatic.

T-limfocitele mici de asemenea sunt supuse blasttransformări, dar acest proces are loc în țesutul interfolicular și fără stadii de clivare a nucleului.

Conform datelor lui Lukes și Collins (1974, 1975), LNH se dezvoltă din celulele limfatice de diferite etape de blasttransformare a B- și T-limfocitelor în rezultatul blocului transformării lor la nivelul uneia din celule, printre care: limfocitul mic, celule mici și mari clivate, celulele mici și mari neclivate, imunoblastul, celula limfoplasmocitară. Oricare dintre celulele enumerate poate deveni substratul morfologic al tumorii, formând în acest caz o variantă a LNH. Luând ca punct de plecare principiul morfofuncțional și particularitățile imunologice ale limfocitelor, Lukes și Collins (1974, 1975) au elaborat o clasificare proprie a LNH (tabelul 1).

Concepția lui Lukes și Collins (1974, 1975) despre originea morfologică a LNH în mare măsură coincide cu considerările lui Lennert (1973), care a ajuns la concluzia că centrele foliculilor constau din două tipuri principale de celule — germinoblaști și germinocite, care se deosebesc după structura nucleului și particularitățile citoplasmei. Lennert menționează că germinoblaștii și germinocitele nu sunt histiocite și limfoblaști, dar sunt celule limfoide care reprezintă limfocite transformate; celule maligne ale limfoamelor foliculare se dezvoltă din germinoblaști și germinocite, pe care el ulterior le-a numit corespunzător centroblaști și centrocite.

Întreprinzând investigații citologice, histologice, citochimice, electronmicroscopice și imunologice, Lennert și coaut. (1975), Lukes și Collins (1974, 1975) au confirmat originea B-celulară la cea mai mare parte de LNH. Elucidarea faptului că majoritatea LNH se dezvoltă din celulele centrelor foliculare și difuze a dat posibilitatea de a îmbunătăți clasificările limfoamelor și de asemenea a permis de a înțelege mai profund varietățile morfologice ale LNH.

Toate clasificările ce apar după clasificarea lui Rappaport (1966) se întemeiază pe rezultatele cercetărilor vizate din datele expuse mai sus axându-se pe un principiu unic.

La diverse stadii de blasttransformare celulele limfoide au fost denumite în mod diferit fapt ce a determinat diversitatea denumirilor pentru variantele LNH implicând totodată diferențe terminologice

în ce privește clasificările LNH. Este concludent în ordinea dată de idei exemplul Clasificării Kill (după numirea orașului Kill, unde a fost elaborată) a LNH, unul din autorii căreia este Lennert. În termenii acestui autor (tabelul 1) LNH se împart după caracterul evoluției clinice și al prognosticului în limfoame cu malignitate redusă și sporită. Primele includ următoarele variante: limfocitară, limfoplasmocitară (imunocitară), centrocitară și centroblastică-centrocitară. Iar secundele includ variantele: centroblastică, limfoblastică (tip Burkitt și convalutcelulară) imunoblastică, limfoblastică și neclasificabilă. Celulele clivate mici și mari ale centrelor foliculilor în clasificarea Kill se numesc centrocite, iar cele mici și mari — centroblaști. Comparând clasificarea Kill cu cea a lui Lukes și Collins (1974, 1975) constatăm că în ambele cazuri variantele principale ale LNH sunt analogice. Identitatea principiilor de categorizare probează apropierea maximală a opiniilor lui Lennert, Collins și Lukes (1983).

Variantele morfologice principale ale LNH din clasificarea Britanică (9) și clasificarea lui Dorfman (1974) coincid în fond cu variantele diferențiale de alți autori (tabelul 1).

În anul 1976 Organizația Mondială a Sănătății a publicat „Clasificarea internațională histologică și citologică a maladiilor tumorale ale țesuturilor hemopoietic și limfoid” (tabelul 1). În această clasificare pentru a denumi variantele LNH este folosită terminologia hematologică — limfoblast, prolimfocit (în alte clasificări lipsește), limfocit. Clinicienii, care înțeleg aceste celule ca celule aflate la diferite stadii de maturare și le privesc numai sub aspect hematologic, pot considera că Clasificarea O.M.S. are puține momente comune cu celelalte clasificări. Însă este necesar de menționat că noțiunea de limfoblast, prolimfocit etc. în Clasificarea O.M.S. nu reflectă stadiul de maturare a celulelor limfatice, ea vizând etapele lor de blasttransformare. Vorbind despre prolimfocite și celule limfoblastice în cazurile de LNH, trebuie să știm că acești termeni denumesc celulele care se deosebesc de prolimfocite și limfoblaști, în schema hemopoiezei normale, printr-o mai mare diversitate morfologică. Confirmă cele spuse faptul că noțiunea de prolimfocit desemnează nu numai prolimfocitele cu nucleu rotund, dar și celulele clivate

**Clasificările principale ale LNH**

<b>Rappaport (1966)</b>	<b>Lukes, Collins (1974, 1975)</b>	<b>Lennert (1974)</b>
<p>Limfocitar bine diferențiat nodular sau difuz                      Limfocitar slab diferențiat nodular sau difuz                      Histiocitar nodular sau difuz                      Mixt limfocitar-histiocitar nodular sau difuz                      Nediferențiat pleomorf                      Limfom nediferențiat de tip Burkitt</p>	<p>Tip U-celular                      Tip T-celular                      mucosis fungoid și sindromul Sezary                      limfom din limfocite convolute                      sarcom imunoblastic din T-celule                      Tip B-celular                      limfocite mici (leucemia limfocitară cronică)                      limfocite plasmocitoide                      celulele centrului folicular (foliculare, difuze, foliculare și difuze cu scleroză):                      mici cu nucleee clivate                      mari cu nucleee clivate                      mici cu nucleee neclivate                      mari cu nucleee neclivate                      sarcom imunoblastic din B-celule                      Tip histiocitar                      Neclasificabile</p>	<p>Limfoame cu grad redus de malignizare:                      limfom limfocitar (leucemia limfocitară cronică)                      limfom limfoplasmositar (imunocitar)                      limfom centrocitar, limfom centroblastic centrocitar:                      folicular                      folicular și difuz                      difuz cu scleroză și fără ea                      Limfoame cu grad sporit de malignizare:                      limfom centroblastic                      limfom limfoblastic:                      de tip Burkitt                      de tip convolut celular                      Limfom imunoblastic                      Limfoame neclasificabile</p>

Britanică (1974)	Dorfman (1974)	O.M.S. (1976)
<p>Limfom folicular: celule foliculare, preponderent mici celule foliculare mici și mari celule foliculare, preponderent mari</p> <p>Limfom difuz: limfocitar, bine diferențiat (limfocite mici rotunde) limfocitar, diferențiat de grad intermediar (limfocite mici foliculare) limfocitar, slab diferențiat (limfoblastic): limfom non-Burkitt limfom Burkitt limfom mediastinal convolutedular limfom mixt celule mici și mari (celule foliculare mixte) nediferențiate celule mari (celule limfoide mari) celule histiocitare (celule fagocitare mononucleare) celule plasmatică (celule plasmatică extramedulare) Neclasificabile</p>	<p>Limfoame foliculare (sau foliculare și difuze), celule mici limfoide Celule mici și mari limfoide mixte Celule mari limfoide Limfoame difuze limfocite mici limfocite mici atipice limfoblastic (convolut și neconvolut) Celule mari limfoide Celule mari și mici Limfoide mixte Histiocitar Limfom Burkitt Mucosis fungoid Neclasificabile</p>	<p>Limfosarcoame limfosarcom nodular: prolimfocitar prolimfocitar-limfoblastic limfosarcom difuz: limfoplasmocitar limfocitar prolimfocitar prolimfocitar-limfoblastic limfoblastic imunoblastic tumor Burkitt Mucosis fungoid Plasmocitom Reticulosarcom Limfoame maligne neclasificabile</p>

mici și mari ale centrelor foliculelor, care după proprietățile lor tinctoriale (în deosebi în condițiile patologice) nu se includ în definiția clasică hematologică a prolimfocitului. Ținând cont de cele expuse mai sus trebuie să avem în vedere faptul că, deși în cazul Clasificării O.M.S. e folosită nomenclatura hematologică prin ea se subânțelege morfologia celulelor în conformitate cu etapele de blasttransformare.

Clasificarea O.M.S., care reflectă concepțiile moderne despre proprietățile funcționale ale limfocitelor și blasttransformarea lor în organele limfactice, nu poate fi opusă altor clasificări inclusiv celei din Kill.

*Tabelul 2*

**Date comparative ale Clasificării LNH propusă de O.M.S. (1976) și modificările din Clasificarea O.M.S. elaborate de H.A.Пробатова (1982)**

Clasificarea histologică și citologică a maladiilor tumorale ale țesutului hemopoietic și limfatic (O.M.S., 1976)	Clasificarea histologică și citologică a maladiilor tumorale ale țesutului hemopoietic și limfatic a O.M.S. în modificarea făcută de H.A.Пробатова, 1982
<p>Limfosarcom</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Limfosarcom, nodular</li> <li>2. Limfosarcom, difuz               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) limfocitar</li> <li>b) limfoplasmocitar</li> <li>c) prolimfocitar</li> <li>d) limfoblastic (convolut și neconvolut)</li> <li>e) imunoblastic</li> <li>f) tumora Burkitt</li> </ol> </li> </ol>	<p>Limfosarcom</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prolimfocitar din celule cu nuclee clavate</li> <li>2. Prolimfocitar din celule cu nuclee rotunde</li> <li>3. Limfoplasmocitar               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) monomorfcelular</li> <li>b) polimorfcelular</li> </ol> </li> <li>4. Limfoblastic               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) din microlimfoblaști</li> <li>b) din limfoblaști cu nuclee convolute</li> <li>c) din macrolimfoblaști</li> </ol> </li> <li>5. Imunoblastic</li> <li>6. Tumora Burkitt</li> </ol>

Un deosebit interes prezintă lucrările lui H.A.Пробатова (1982), care au contribuit introducerii unor modificări în Clasificarea O.M.S. Formele nodulare constau numai din celule cu nucleu clivat



(tabelul 2). H.A.Пробатова n-a observat cazurile de LNH din limfocite mature, drept urmare ea exclude varianta limfocitară. Totodată autoarea optează pentru evidențierea variantei prolimfocitare din celule cu nucleu rotund. Au fost detalizate particularitățile morfologice ale variantelor limfoplasmocitară și limfoblastică. În clasificarea făcută de H.A.Пробатова (1982) varianta prolimfocitară din celule cu nuclee clivate nu se divizează în subvariantele din celule mici și celule mari cu nuclee clivate și nu presupune de asemenea subvarianta prolimfocitară-limfoblastică.

S-a constatat că subvarianta prolimfocitară din celule mari cu nuclee clivate și varianta prolimfocitar-limfoblastică după evoluția lor clinică trebuie să fie considerate ca LNH cu grad sporit de malignitate (103). De aceea în scopul stabilirii diagnosticului de LNH trebuie de identificat subvariantele limfomului prolimfocitar din celule cu nuclee rotunde, din celule mici și mari cu nuclee rotunde, prolimfocitar-limfoblastic. Identificarea urmează să se facă luând în considerare importanța lor clinică și necesitatea elaborării tratamentului diferențiat.

O mare importanță în perfecționarea clasificării LNH l-au avut investigațiile efectuate în Institutul Național de Cancer (SUA, 1982). Pe baza studierii preparatelor histologice de la 1153 bolnavi primari de LNH, specialiștilor-experti (Dorfman, Henry, Lennert, Lukes, O`Conor, Rappaport) au constatat comparabilitatea variantelor LNH în corespundere cu 6 clasificări mai frecvent folosite. Pe baza acestor cercetări a fost elaborată „Formula de lucru internațională” care în presa medicală pe scurt se numește „Working Formulation” (tabelul 3).

Relevantă în această Clasificare este determinarea a trei grupuri de LNH în conformitate cu gradul de agresivitate clinică-redușă, intermediară și sporită. În locul termenului „nodular” este folosit termenul limfom „folicular”. Autorii „Formulei de lucru internațională” văd importanța principală a investigațiilor efectuate în elaborarea denumirilor echivalente ale variantelor histologice ale LNH, care permit de a se compara rezultatele tratamentului aplicat independent de clasificarea folosită.

Experiența acumulată pe parcursul mai multor ani, folosirea metodelor moderne de investigare (imunologice, citochimice,

citogenetice) le-au permis la 19 hematopatologi din Grupul Internațional de Studiu al Limfoamelor să elaboreze și să publice în anul 1994 o sistematizare modificată a limfoamelor maligne (tabelul 4). Cercetătorii respectivi consideră că „Clasificarea revizuirii Europene-Americană a neoplaziilor limfoide” (A Revize European-American Clasification of Lymphoid Neoplasm — REAL) va contribui la o identificare mai precisă a limfoamelor maligne fapt ce se va reflecta pozitiv asupra perfecționării tratamentului aplicat.

*Tabelul 3*

**Formula de lucru a limfoamelor nehodgkiniene  
pentru aplicarea clinică**

---

Grad redus de malignizare

Limfom malign

din limfocite mici care corespund elementelor  
leucemiei limfocitare cronice  
plasmocitoid

Limfom malign, folicular

preponderent din celule mici clivate  
zone difuze  
scleroză

Limfom malign, folicular

mixt din celule mici și mari clivate  
zone difuze  
scleroză

Grad intermediar de malignizare

Limfom malign, folicular

predominant din celule mari  
zone difuze  
scleroză

Limfom malign, difuz

din celule mici clivate  
scleroză

Limfom malign, difuz

mixt din celule mici și mari  
scleroză  
component epitelioid celular

- Limfom malign, difuz
    - din celule mari
      - celule clivate
      - celule neclivate
      - scleroză
  - Grad sporit de malignizare
    - Limfom malign
      - din celule mari, imunoblaști
        - plasmocitoide
        - celule clare
        - polimorf
      - Component epitelioidcelular
    - Limfom malign
      - limfoblastic
        - celule convolute (răsucite)
        - celule neconvolute (nerăsucite)
      - Limfom malign
        - din celule mici neclivate
          - tip Burkitt
          - zone foliculare
  - Diverse
    - Mixte
    - Mucosis fungoid
    - Histiocitar
    - Plasmocitom extramedular
    - Neclasificabilă
    - Altele
- 

În forma definitivă Clasificarea REAL a fost prezentată la Conferința a VI Internațională în Lugano (Elveția) în anul 1996.

Analiza comparativă a Clasificării REAL și a Clasificării O.M.S., care se folosește până în prezent pe larg, ne convinge că în Clasificarea REAL sunt incluse unele forme noi rar întâlnite (limfom din zona marginală, limfom din celulele zonei mantalei, etc.) de LNH, însă majoritatea variantelor frecvent întâlnite se conțin în ambele clasificări.

**Sistematizarea neoplasmelor limfoide în conformitate  
cu Clasificarea REAL**

---

***Neoplasme ale celulelor B***

I. Neoplasme ale precursorilor de celule B

Leucemia /limfom limfoblastic cu celule precursoare B

II. Neoplasme ale celulelor B periferice

Leucemia limfocitară cronică B /leucemia prolimfocitară

Limfomul cu celule mici

Limfomul limfoplasmocitoid /imunocitomul

Limfomul mantalei

Limfomul de centru folicular

Limfomul marginal de zonă B

Leucemia cu celule păroase

Plasmocitomul /mielomul multiplu

Limfomul cu celule mari B

Limfomul Burkitt

***Neoplasme ale celulelor T***

I. Neoplasme ale celulelor T precursoare

Limfom limfoblastic /leucemie cu celule precursoare T

II. Neoplasme ale celulelor T periferice

Leucemia limfocitară cronică T /leucemia prolimfocitară

Leucemia cu celule limfoide mari granulare

Mycosis fungoides /Sindromul Sézary

Limfoame periferice T nespecifice

Limfomul angioimunoblastic

Limfomul angiocentric

Limfomul intestinal cu celule T

Limfomul /leucemia T a adultului

Limfomul cu celule mari anaplastice

---

Vorbind de importanța prognostică a variantelor morfologice ale LNH, apare întrebarea dacă aceste variante sânt stabile. În mai multe publicații se vorbește despre posibilitatea transformării în unele cazuri a variantelor de malignitate redusă în cele de malignitate sporită (45, 61, 69, 121).

Modificările tabloului morfologic al tumorii se referă atât la caracterul de creștere (nodular, folicular) a celulelor, cât și la tipul lor citologic. Formele nodulare se transformă în difuze. Dar deși este posibilă modificarea tabloului morfologic al LNH, importanța practică a variantei morfologice nu poate fi pusă la îndoială. În primul rând, varianta morfologică stabilită la începutul maladiei mult timp nu se schimbă. În al doilea rând, după cum menționează Г.А.Франк (1974), caracteristica morfologică primară a tumorii, reflectând în anumită măsură gradul de progresie tumorală, este unul din semnele care determină evoluarea clinică a maladiei. S-a dovedit că, pe măsura progresării bolii, în multe celule tumorale se păstrează modificările inițiale ale cariotipului. Se păstrează, de asemenea, și markerii săi imunologici primari. Este clar că în scopul determinării caracterului progresiei tumorale a LNH sunt necesare studii suplimentare.

## MANIFESTĂRILE CLINICE ALE LNH

Manifestările clinice ale LNH sunt determinate de varianta morfologică, localizarea primară a focarului tumoral și gradul de răspândire în organism a tumorii la momentul adresării pacientului.

Focarul primar al tumorii poate să se dezvolte în orice organ, care conține țesut limfatic.

Simptomatologia LNH nu este specifică. Bolnavii prezintă simptome de localizare, asociate inconstant cu o simptomatologie generală.

Debutul bolii are loc frecvent în ganglionii limfatici (93, 103). Mărirea dimensiunilor ganglionilor limfatici este un simptom precoce al LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici. Predomină dezvoltarea focarului primar în ganglionii limfatici periferici (23,2—33,9%). Destul de rar ca punct de plecare în LNH servesc ganglionii limfatici retroperitoneali și abdominali (7,8—

8,8%), mediastinali (2,4—17,0%) (24, 93, 100, 103). Conform datelor prezentate de P.Абдылдаев (1978) afectarea primară a ganglionilor limfatici periferici se produce mai des în varianta prolimfocitară. LNH ale ganglionilor limfatici medistinali, retroperitoneali și abdominali se întâlnesc preponderent în varianta limfoblastică.

La bolnavii cu debutul LNH în ganglionii limfatici inițial se mărește un ganglion limfatic. Pe măsura creșterii dimensiunilor lui consecutiv se afectează alți ganglioni limfatici din aceeași zonă, apoi procesul se extinde la una din zonele vecine de ganglioni limfatici. Consecutivitatea includerii în procesul patologic al ganglionilor limfatici este un argument important în favoarea originii tumorale a maladiei. Ganglionii limfatici afectați nu provoacă dureri și sunt de duritate medie, fără fenomene de periadenită. Evoluția bolii merge de la monoadenopatie la diseminări ganglionare periferice și interne. Pentru LNH blastice este caracteristică dezvoltarea focarului primar local, comparativ izolat, un timp îndelungat, câte odată cu o creștere infiltrativă, concreșcând în țesuturile adiacente cu compresia organelor vecine. Tumora deseori poate provoca sindromul de compresie.

În variantele cu grad redus de malignitate focarul primar al tumorii, de obicei, nu atinge dimensiuni mari, însă este urmat de metastaze multiple și o diseminare mai rapidă, de aceea în majoritatea cazurilor pacienții cu aceste forme de LNH sunt diagnosticați cu adenopatie generalizată.

Mărirea ganglionilor limfatici mediastinali pot provoca tuse, de obicei uscată, dispnee și poate conduce la sindromul de compresie a venei cave superioară. Aceste simptoame servesc ca motiv pentru examinarea ganglionilor limfatici mediastinali.

Adenopatia mezenterică poate atinge dimensiuni mari, cu tumori palpabile, cu sau fără fenomene de compresie pe organele învecinate.

Frecvent are loc dezvoltarea extranodală a LNH și se produce în 42—62,3% cazuri (103, 108, 125).

Una din localizările extranodale frecvent întâlnite este inelul limfatic Waldayer. LNH se pot dezvolta primar în această localizare în 15—19% (7, 8, 107, 125).

633548

După cum se știe amigdalele prezintă îngrămădiri de țesut limfoid ce se găsesc în mucoasa căilor respiratorii superioare. Amigdalele palatine sunt localizate între arcurile palatine; la baza nazofaringelui — amigdala nazofaringiană; la rădăcina limbii — amigdala lingvală. Îngrămădiri mai mici de țesut limfoid sunt și la orificiile tubilor evstahieni — amigdalele tubulare. Toate aceste îngrămădiri formează partea principală a așa-numitului inel limfatic faringian, descris pentru prima dată de Н.И.Пирогов, ulterior de Waldayer.

În compartimentele inelului limfatic Waldayer predomină interesarea primară a amigdalelor palatine, care constituie 37—66%. Afectarea nazofaringelui variază de la 20% până la 31,3%. Cel mai rar LNH se dezvoltă în amigdala lingvală (2,9—3,7%) (3, 123, 126). Interesarea concomitentă a diferitor regiuni ale inelului limfatic Waldayer are loc în 25,6% cazuri (123).

Particularitățile anatomo-topografice ale inelului limfatic Waldayer creează deseori dificultăți în diagnosticarea precoce a acestor tumori. Dimensiunile mici ale tumorii aproape că nu provoacă disconfort pacienților, care din cauza acestui fapt, timp îndelungat nu se adresează medicului, de aceea aceste tumori adeseori sunt depistate în stadii generalizate. Diagnosticarea tardivă a LNH contribuie la înrăutățirea rezultatelor tratamentului.

Caracterul simptoamelor clinice nu este specific LNH și depinde de localizarea tumorii. Cele mai tipice sunt dureri la deglutiție, disfagii, disconfort și senzația unui corp străin în gât în cazurile de interesare primară a amigdalelor palatine și a amigdalei lingvale; îngreunarea respirației nazale, diminuarea auzului, modificări ale vocii — la afectarea nazofaringelui.

Macroscopic LNH cu afectarea inelului limfatic Waldayer prezintă un neoplasm cu o creștere exofită sau infiltrativă de o consistență elastică sau dur-elastică cu o suprafață netedă sau puțin neuniformă. Răspândirea locală a procesului tumoral include infiltrarea lui în zonele vecine ale palatinului moale, peretelui faringelui, limbii, sinusurile paranazale, baza craniului. În LNH ulcerarea suprafeței tumorale are loc rar. Radiologic în cazurile de afectare a nazofaringelui se poate depista o formațiune tumorală, însă ea nu este specifică pentru LNH. Un rol decisiv în diagnosticarea

acestor LNH are epifaringoscopia cu prelevarea de biopsii.

Conform datelor științifice, afectarea primară a inelului limfatic faringian predomină în variantele cu grad sporit de malignitate ale LNH.

Altă localizare extranodală frecvent întâlnită în LNH este tractul gastrointestinal, care variază de la 10% până la 19,9% cazuri (6, 103, 119, 125).

Diferă frecvența interesării primare a segmentelor anatomice ale tubului digestiv. Stomacul este afectat aproximativ în 53,5—75% cazuri, intestinul subțire în 11,8—27,3%, colonul în 8,8—14,5%. Afectarea concomitentă a diferitor regiuni ale tractului gastrointestinal are loc la 4,0—4,4% pacienți.

Sunt descrise cazuri unice de afectare primară a esofagului, duodenului, ficatului. LNH digestive primitive se dezvoltă preponderent în LNH cu grad sporit de malignitate.

Tabloul clinic al LNH ale tractului gastrointestinal este destul de sărac și total nespecific, fapt care nu face decât să orienteze către o suferință digestivă. În LNH gastrice pot fi acute ca durere epigastrică, scăderea ponderală, anorexie, vărsături, tulburări de tranzit, hemoragie gastrică. Localizarea predilectă a leziunilor este la nivelul corpului și antrului și de cele mai multe ori leziunea este unică. Macroscopic, în ordinea frecvenței, se întâlnesc aspectul ulcerovegetant, cel ulcerat și cel infiltrativ, fiind posibile diferite combinații ale acestora la același pacient.

Examenul radiologic poate evidenția leziunile, dar nu este sugestiv pentru diagnosticul de LNH. Aspectul poate fi de defect de umplere, de îngroșare și dezorganizare a reliefului mucoas, de ulcer cu caractere maligne sau infiltrativ difuz, stenozant.

Gastrofibroscopia este situată în centrul strategiei diagnostice a LNH gastrice primitive: ea permite vizualizarea directă a leziunilor, stabilirea extensiei acestora, prelevarea de biopsii. Sugestive pentru diagnosticul de LNH sunt considerate:

1. extensia leziunii la submucoasă;
2. aspectul mixt ulcerat și protruziv în cadrul aceleiași leziuni;
3. păstrarea suplecției peretelui gastric;



4. aspectul de „piatră de pavaj” al mucoasei;

5. decolorarea albicioasă a mucoasei.

Diagnosticul diferențial de cancerul gastric nu se poate realiza pe baza aspectului microscopic, ci numai prin examenul histopatologic al fragmentului obținut prin endobiospie.

LNH intestinale se prezintă ca lezuni unice, mai rar multiple, localizate preferențial la nivelul ileonului și al regiunii ileocecale. Simptomatologia clinică este săracă și în majoritatea cazurilor debutul poate fi ca urgență chirurgicală datorită frecvenței mari a complicațiilor stenoză prin tumoră sau invaginație, perforație și hemoragie intestinală. Aspectul microscopic poate fi infiltrativ, nodular, polipoid sau ulcerovegetant.

LNH rectocolonice în ordinea frecvenței mai des afectat este cecul, urmat de rect și apoi restul colonului: această reflecă distribuția țesutului limfatic.

Simptomatologia clinică nu poate realiza distincția față de carcinom. Ea cuprinde durerea abdominală, scăderea ponderală și modificarea caracterului scaunelor, respectiv diaree sau constipație în funcție de sediul tumorii (diareea este dominantă însoțită de rectoragii, în special în localizarea rectală). Tensesmele prezintă de asemenea un semn clinic important.

Macroscopic, leziunile pot avea aspectul de tumoră vegetantă intraluminală, îngroșare difuză a peretelui colonului, tumoră extramurală sau mai rar de polipoză colonică.

Irigografia poate evidenția prezența masei endo-exocentrice a unei tumori intraluminală adesea lobulată, în aspect nodular al mucoasei, pseudopolipoid sau infiltrarea peretelui colonului cu dehausrarea segmentului respectiv.

Colonoscopia sau rectoscopia permite vizualizarea endoscopică a leziunilor cu prelevare de biopsii.

Dezvoltarea primitivă a LNH în splină conform datelor prezentate de diferiți autori variază de la 1% până la 4,1%. Afectarea primară a splinei se înregistrează frecvent în varianta prolimfocitară. Tabloul clinic este sărac și nu este specific LNH. Pot fi acuze la dureri, cu sau senzație de greutate în hipochondrul stâng. Se determină splenomegalie, care poate fi însoțită de fenomene de

4. aspectul de „piatră de pavaj” al mucoasei;
5. decolorarea albicioasă a mucoasei.

Diagnosticul diferențial de cancerul gastric nu se poate realiza pe baza aspectului macroscopic, ci numai prin examenul histopatologic al fragmentului obținut prin endobiopsie.

LNH intestinale se prezintă ca leziuni unice, mai rar multiple, localizate preferențial la nivelul ileonului și al regiunii ileocecale. Simptomatologia clinică este săracă și în majoritatea cazurilor debutul poate fi ca urgență chirurgicală datorită frecvenței mari a complicațiilor-stenoză prin tumoră sau invaginație, perforație și hemoragie intestinală. Aspectul macroscopic poate fi infiltrativ, nodular, polipoid sau ulcerovegetant.

LNH rectocolonice în ordinea frecvenței mai des afectat este cecul, urmat de rect și apoi restul colonului: aceasta reflectă distribuția țesutului limfatic.

Simptomatologia clinică nu poate realiza distincția față de carcinom. Ea cuprinde durerea abdominală, scăderea ponderală și modificarea caracterului scaunelor, respectiv diaree sau constipație în funcție de sediul tumorii (diareea este dominantă însoțită de rectoragii, în special în localizarea rectală). Tenesmele reprezintă de asemenea un semn clinic important.

Macroscopic, leziunile pot avea aspectul de tumoră vegetantă intraluminală, îngroșare difuză a peretelui colonului, tumoră extramurală sau mai rar de polipoză colonică.

Irigogafia poate evidenția prezența masei endo-exocentrice a unei tumori intraluminală adesea lobulată, în aspect nodular al mucoasei, pseudopolipoid sau infiltrarea peretelui colonului cu dehaustrarea segmentului respectiv.

Colonoscopia sau rectoscopia permite vizualizarea endoscopică a leziunilor cu prelevare de biopsii.

Dezvoltarea primitivă a LNH în splină conform datelor prezentate de diferiți autori variază de la 1% până la 4,1%. Afectarea primară a splinei se înregistrează frecvent în varianta prolifocitară.

Tabloul clinic este sărac și nu este specific LNH. Pot fi acuze la dureri, cu sau senzație de greutate în hipocondrul stâng. Se determină splenomegalie, care poate fi însoțită de fenomene de

hipersplenism cu pancitopenie periferică. Deseori într-un timp comparabil scurt LNH lienale primitive includ în proces și măduva oaselor. Puncția sternală și trepanobiopsia pot depista focare de celule limfoide specifice în măduva osoasă.

Destul de frecvent sunt afectate primar oasele și pielea. Conform datelor prezentate de Г.В.Круглова (1979) interesarea primară a oaselor și pielei a constituit respectiv 8,6% și 7,4%. Cel mai des sunt afectate oasele bazinului, femurul și oasele craniului facial.

În cazurile de afectare primară a pielei, inițial apare o leziune având caracter infiltrativ, cu noduli de culoare roșie sau roșie violacee, ulterior urmată de leziuni cutanate multiple.

Într-o serie de publicații se descrie LNH primar în pleură și țesutul pulmonar, ce se întâlnește în 3,4—3,6% cazuri. S-au înregistrat cazuri de afectare primară a glandei mamare, ovarului, corpului uterin, prostatei, orbitei, sistemului nervos central. Tabloul clinic este analogic manifestărilor clinice ale unei tumori a organului respectiv.

La etapele de generalizare a LNH procesul tumoral poate afecta orice organ și țesut. Independent de varianta morfologică, cel mai des procesul tumoral se răspândește în ganglionii limfatici periferici (75,2%) retroperitoniali și abdominali (40,3%). Ganglionii limfatici mediastinali și ai hilului pulmonar sunt afectați mult mai rar (26,2%). Determinările în ficat (43,0%) și splină (24,0%) sunt prezente preponderent în LNH cu grad redus de malignitate. Afectările secundare ale sistemului nervos central apar în aproximativ 10% din LNH cu grad înalt de malignitate, în special în cele limfoblastice.

Măduva osoasă este adeseori atacată de LNH. Interesarea măduvei osoase și leucemizarea are loc cu precădere la bolnavii de LNH prolimfocitare (56,0—64,0%). Determinările medulare în cazurile de LNH limfoblastice constituie 10—20%.

S-a constatat o legătură strânsă între ritmul de generalizare a maladiei și varianta morfologică. Astfel în cazurile de LNH blastice mărirea rapidă a dimensiunilor tumorii e însoțită de creșterea ritmului de generalizare.

Pe măsura diseminării procesului tumoral, în organism apar

și simptome de intoxicație generală: febră, de obicei nesistematizată, pierdere în greutate și transpirații abundente, predominant nocturne. Aceste fenomene generale sunt mai frecvente la pacienții ce suferă de LNH cu grad sporit de malignitate.

Pentru reflectarea gradului de generalizare a procesului tumoral a fost propusă Clasificarea Clinică Internațională, care a fost adoptată în anul 1971 la simpozionul din Ann Arbor (SUA) (14). Particularitatea acestei clasificări constă în aceea că afectarea solitară a unui organ se consideră stadiu local. Pentru LNH acest fapt are mare importanță, deoarece ele deseori se dezvoltă extranodal.

### ***Clasificarea Clinică Internațională a LNH din 1971 (Ann Arbor)***

*Stadiul I.* Afectarea ganglionilor limfatici dintr-o singură regiune sau a unui singur organ extralimfatic sau a unui sector al organului (IE).

*Stadiul II.* Afectarea a două sau a mai multe regiuni de ganglioni limfatici de aceeași parte a diafragmei sau afectarea localizată a unui organ extralimfatic sau a unui sector al organului și a ganglionilor limfatici de aceeași parte a diafragmului (IIE).

*Stadiul III.* Afectarea ganglionilor limfatici pe ambele părți ale diafragmei, care poate fi însoțită de afectarea localizată a unui organ extralimfatic (IIIE), afectarea splinei (IIIS) ori ambelor (IIISE).

*Stadiul IV.* Afectarea difuză sau diseminată a unui sau a mai multor organe extralimfactice sau țesuturi (afectarea măduvei oaselor, ficatului, oaselor, pielii, etc.) cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici.

La fiecare stadiu se indică absența (A) sau prezența (B) simptomelor de intoxicație generală (pierdere în greutate cu peste 10% în ultimele 6 luni, febră mai înaltă de 38%, transpirații abundente, predominant nocturne).

## PARTICULARITĂȚILE TABLOULUI CLINIC ÎN ASPECT DE VÂRSTĂ

LNH afectează persoanele de orice vârstă. Fiind monoclonale după originea lor, aceste tumori se deosebesc mult în ce privește morfologia celulară, evoluția clinică și sensibilitatea diversă la tratament. Deși există o mulțime de lucrări consacrate LNH, multe întrebări în aspectul clinic și de tratament ale acestei patologii rămân nestudiate.

Direcțiile principale de cercetare a LNH țin de studierea evoluției clinice în funcție de varianta morfologică și localizarea focarului primar. S-a constatat că în plan prognostic o mare însemnătate are structura morfologică a tumorii (12, 35, 54, 69, 76, 103, 111, 120, 129).

De asemenea se menționează că evoluția clinică a LNH depinde nu numai de varianta lor morfologică, dar și de localizarea primară a focarului tumoral (4, 31, 38, 70, 97, 98, 99, 107, 109). Însă caracteristica lor clinică în funcție de vârstă este oglindită insuficient în literatura de specialitate. Se oferă doar unele date despre raportul dintre vârstă și repartizarea variantelor morfologice ale LNH. S-a constatat că la copii se întâlnesc variante cu grad înalt de malignitate ale LNH, preponderent de tip limfoblastic (73, 91, 116, 118).

Unele aspecte ale modului cum se manifestă clinic LNH la copii sunt descrise de către Дурнов Л.А. cu coaut. (1979), Колыгин Б.А., Никитин А.И. (1987), Махонова Л.А. (1988), Робу М.В. cu coaut. (1988), Wunsch С. Cu coaut. (1997). Însă lipsesc publicații comparative despre evoluția clinică a LNH în diverse grupuri de vârstă.

Prezintă interes datele despre localizarea focarului tumoral primar în dependență de variantele morfologice la diferite vârste, despre caracterul metastazării inițiale și generalizării procesului patologic.

Pentru determinarea particularităților de vârstă a fost studiată frecvența afectării primare a diferitelor organe și țesuturi la 606 bolnavi de LNH (330 bărbați și 276 femei), care au fost repartizate în grupuri conform tabelului 5.

Tabelul 5

## Distribuirea bolnavilor de LNH în funcție de vârstă și sex

Vârsta	Numărul de bolnavi	Sexul	
		Bărbați	Femei
0—14	106	76	30
15—19	13	8	5
20—39	108	57	51
40—59	181	100	81
> 60	198	89	109
În total	606	330	276

Diagnosticul de LNH în toate cazurile a fost confirmat morfologic. Varianta morfologică a LNH a fost identificată în conformitate cu Clasificarea internațională histologică și citologică a tumorilor țesutului hemapoietic și limfatic, elaborată de Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S.) în anul 1976.

Verificarea morfologică a diagnosticului ne-a demonstrat că la copii se întâlnesc numai LNH cu grad înalt de malignitate, cu preponderență varianta limfoblastică (tabelul 6). Nici într-un caz n-au fost diagnosticate LNH cu grad redus de malignitate.

Tabelul 6

## Distribuirea bolnavilor de LNH în funcție de varianta morfologică și vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Varianta morfologică				
		Limfoblastică abs (%)	Imunoblastică abs (%)	Prolimfocitară abs (%)	Limfoplas- mocitară abs (%)	Neidentificată abs (%)
0—14	106	94(88,7)	1(0,9)	—	—	11(10,4)
15—19	13	12(92,3)	—	—	1(7,7)	—
20—39	108	65(60,2)	3(2,8)	26(24,1)	2(1,8)	12(11,1)
40—59	181	84(46,4)	12(6,7)	56(30,9)	11(6,1)	18(9,9)
> 60	198	89(44,9)	6(3,0)	78(39,4)	4(2,0)	21(10,7)
În total	606	344(56,7)	22(3,6)	160(26,5)	18(2,9)	62(10,3)

La adulți de asemenea au predominat variantele blastice, însă cu vârsta se observă o creștere a frecvenței LNH cu grad redus de malignitate. La vârsta de peste 60 ani frecvența acestor variante nu s-a deosebit esențial de frecvența variantelor cu grad înalt de malignitate.

Frecvența afectării primare a diferitelor organe și grupuri de ganglioni limfatici la fel a avut particularități de vârstă (tabelul 7).

La toate categoriile de vârstă cu excepția adolescenților, LNH s-au dezvoltat preponderent extranodal.

La copii situarea focarului primar al tumorii a predominat în cavitatea abdominală, constituind 54,8% din contul afectării ganglionilor limfatici mezenteriali, retroperitoniali (29,3%) și a tractului gastrointestinal (25,5%). Este necesar de menționat că în toate cazurile de LNH digestive primitive la copii a avut loc localizarea primitivă în intestin, preponderent în porțiunea ileoceală (77,7%). N-a fost nici un caz de afectare primară a stomacului.

Altă localizare primară întâlnită frecvent la copii este inelul limfatic Waldeyer (17,0%), preponderent nazofaringele, după care urmează ganglionii limfatici periferici (11,3%). Procesul tumoral în ganglionii limfatici mediastinali, în alte organe și țesuturi s-a dezvoltat rar. Trebuie de accentuat că la copii afectarea primară a splinei nu s-a depistat, ceea ce are o mare importanță în efectuarea diagnosticului diferențial al splenomegaliilor la copii.

La adolescenți au fost constatate două localizări principale ale focarului tumoral — ganglionii limfatici mediastinali (46,1%) și inelul limfatic faringian (23,1%). În majoritatea cazurilor (92,3%) la această vârstă a fost diagnosticată varianta limfoblastică.

La bolnavii de 20—39 ani preponderent primar cu aceeași frecvență (24,1%) au fost afectați ganglionii limfatici periferici și tractul gastrointestinal. Locul doi l-a ocupat inelul limfatic faringian (16,7%), după care a urmat splina (12,9%). Procentul de localizare primară a LNH în ganglionii limfatici periferici, tubul digestiv, inelul limfatic Waldeyer a fost aproximativ același atât în varianta limfoblastică, cât și în cea prolimfocitară (tabelul 8).

Distribuirea bolnavilor de LNH în funcție de localizarea focarului primar și vârstă

Localizarea focarului primar	Vârsta în ani					in total abs (%)
	0—14 abs (%)	15—19 abs (%)	20—39 abs (%)	40—59 abs (%)	> 60 abs (%)	
Ganglionii limfatici:						
periferici	48(45,3)	8(61,5)	42(38,9)	52(28,7)	78(39,3)	228(37,7)
mediastinali	12(11,3)	1(7,7)	26(24,1)	36(19,9)	66(33,3)	141(23,2)
retroperitoneali și abdominali	5(4,7)	6(46,1)	12(11,1)	6(3,3)	5(2,5)	34(5,7)
Localizări extranodale	31(29,3)	1(7,7)	4(3,7)	10(5,5)	7(3,5)	53(8,8)
Inelul limfatic Waldeyer	58(54,7)	5(38,5)	66(61,1)	129(71,3)	120(60,7)	378(62,3)
Tractul gastrointestinal:	18(17,0)	3(23,1)	18(16,7)	46(25,5)	37(18,7)	122(20,1)
esofagul	27(25,5)	1(7,7)	26(24,1)	39(21,6)	28(14,2)	121(19,9)
stomacul	—	—	—	1(0,5)	—	1(0,2)
intestinul	—	—	20(18,5)	30(16,5)	25(12,7)	75(12,3)
subțire	6(5,7)	—	4(3,7)	5(2,8)	2(1,0)	17(2,8)
colonul	21(19,8)	1(7,7)	2(1,9)	3(1,8)	1(0,5)	28(4,6)
Splina	—	—	14(12,9)	30(16,6)	39(19,7)	83(13,7)
Alte localizări	13(12,2)	1(7,7)	8(7,4)	14(7,7)	16(8,1)	52(8,6)
în total	106(100,0)	13(100,0)	108(100,0)	181(100,0)	198(100,0)	606(100,0)



**Distribuirea bolnavilor de LNH, vârsta 20—39 ani, în funcție de localizarea focarului primar și varianta morfologică**

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	Frecvența %	Varianta morfologică					Neidentifi- cata abs(%)
			Limfo- blastică abs(%)	Imuno- blastică abs(%)	Prolim- focitară abs(%)	Limfoplas- mocitară abs(%)	Neidentifi- cata abs(%)	
Ganglionii limfatici:								
periferici	26	24,1	17(26,1)	1(3,3)	6(23,1)	1(50,0)	1(8,3)	
mediastinali	12	11,1	10(15,4)	1(3,3)	—	—	1(8,3)	
retroperitoneali și abdominali	4	3,7	4(6,2)	—	—	—	—	
Inelul limfatic Waldeyer	18	16,7	11(16,9)	—	4(15,3)	—	3(25,0)	
Tractul gastrointestinal	26	24,1	16(24,6)	1(3,3)	6(23,1)	1(50,0)	2(16,7)	
Splina	14	12,9	3(4,6)	—	10(38,5)	—	1(8,3)	
Alte localizări	8	7,4	4(6,2)	—	—	—	4(33,4)	
In total	108	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

La pacienții de vârstă 40—50 ani cel mai frecvent primar a fost afectat inelul limfatic Waldeyer (25,4%) după care urmează tractul gastrointestinal (21,6%), ganglionii limfatici periferici (19,9%) și splina (16,6%). Studiarea procesului de localizare a focarului primar al LNH în conformitate cu varianta morfologică demonstrează că afectarea primară a ganglionilor limfatici periferici, a inelului limfatic faringian nu se deosebește veridic în varianta limfoblastică și prolimfocitară (tabelul 9). LNH ale tubului digestiv au predominat în varianta limfoblastică. Afectarea primară a splinei a fost identificată preponderent în varianta prolimfocitară.

La bolnavii de peste 60 ani prevalează localizarea primară a LNH în ganglionii limfatici periferici (33,3%). Destul de frecvent au fost afectate primar splina (19,7%), inelul limfatic Waldeyer (18,7%), tractul gastrointestinal (14,2%).

Frecvența afectării ganglionilor limfatici periferici și a inelului limfatic faringian n-a fost în concordanță cu varianta morfologică (tabelul 10). LNH primare ale splinei au predominat în varianta prolimfocitară, iar LNH digestive primitive — în varianta limfoblastică.

Așadar, ganglionii limfatici periferici au fost afectați mai frecvent la bolnavii de peste 60 ani (33,3%), apoi la persoanele de 20—39 ani (24,1%) după care a urmat vârsta de 40—59 ani (19,9%), copii (11,3%) și adolescenți (7,7%).

Afectarea primară a ganglionilor limfatici retroperitoniali și abdominali a predominat la copii (29,3%), rar s-a întâlnit la adulți (3,5—5,5%).

LNH s-au dezvoltat primar în ganglionii limfatici mediastinali mai frecvent la adolescenți (46,1%), apoi la persoanele de 20—39 (11,1%) mai rar: la copii (4,7%), la pacienții de 40—59 ani (3,3%) și la cei de peste 60 ani (2,5%).

Debutul LNH în ganglionii limfatici mediastinali, retroperitoniali și abdominali a fost prezent preponderent în variantele blastice. În cazul LNH cu grad redus de malignitate afectarea ganglionilor retroperitoniali și abdominali a avut loc în cazuri unice numai la persoanele de peste 40 ani, iar afectarea ganglionilor mediastinali — la pacienții de peste 60 ani.

**Distribuirea bolnavilor de LNH, vârsta 40—59 ani,  
în funcție de localizarea focarului primar și varianta morfologică**

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	Frec- vența %	Varianta morfologică					Neidentifi- cata abs(%)
			Limfob- lastică abs(%)	Limfom- blastică abs(%)	Prolim- focitară abs(%)	Limfoplas- mocitară abs(%)	Neidentifi- cata abs(%)	
Ganglionii limfatici:								
periferici	36	19,9	17(20,2)	—	15(26,8)	1(9,1)	3(16,7)	
mediastinali	6	3,3	4(4,8)	2(16,7)	—	—	—	
retroperitoneali și abdominali	10	5,5	6(7,1)	1(8,3)	2(3,7)	1(9,1)	—	
Inelul limfatic Waldayer	46	25,4	25(29,8)	3(25,0)	13(23,2)	2(18,2)	3(16,7)	
Tractul gastrointestinal	39	21,6	23(27,4)	3(25,0)	1(1,8)	3(27,2)	9(50,0)	
Splina	30	16,6	5(5,9)	1(8,3)	22(39,2)	2(18,2)	—	
Alte localizări	14	7,7	4(4,8)	2(16,7)	3(5,3)	2(18,2)	3(16,6)	
<b>În total</b>	<b>181</b>	<b>100,0</b>	<b>84(100,0)</b>	<b>12(100,0)</b>	<b>56(100,0)</b>	<b>11(100,0)</b>	<b>18(100,0)</b>	

Tabelul 10

**Distribuirea bolnavilor de LNH, vârsta de peste 60 ani, în funcție de localizarea  
focarului primar și varianta morfologică**

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	Frec- vența %	Varianta morfologică					
			Limfob- lastică abs(%)	Imuno- blastică abs(%)	Prolim- focitară abs(%)	Limfoplas- mocitară abs(%)	Neidentifi- cată abs(%)	
Ganglionii limfatici:								
periferici	66	33,3	28(31,5)	3(50,0)	27(34,7)	2(50,0)	6(28,6)	
mediastinali	5	2,5	3(3,3)	—	1(1,3)	1(25,0)	—	
retroperitoneali și abdominali	7	3,5	2(2,2)	1(16,7)	3(3,8)	—	1(4,8)	
Inelul limfatic								
Waldeyer	37	18,7	17(19,1)	1(16,7)	13(16,7)	—	6(28,6)	
Tractul								
gastrointestinal	28	14,2	20(22,5)	—	4(5,2)	—	4(19,0)	
Splina	39	19,7	12(13,6)	1(16,6)	24(30,6)	1(25,0)	1(4,8)	
Alte localizări	16	8,1	7(7,8)	—	6(7,7)	—	3(14,2)	
<b>În total</b>	<b>198</b>	<b>100,0</b>	<b>89(100,0)</b>	<b>6(100,0)</b>	<b>78(100,0)</b>	<b>4(100,0)</b>	<b>21(100,0)</b>	

Cele mai frecvente localizări extranodale ale LNH au fost inelul limfatic Waldeyer (20,1%), tractul gastrointestinal (19,9%) și splina (13,7%).

Cel mai des inelul limfatic faringian a fost afectat primar la persoanele de 40—59 ani (25,5%), după care au urmat adolescenții (23,1%), apoi persoanele de peste 60 ani (18,7%), 20—39 ani (16,8%), copii (17,0%). La adulți a dominat localizarea primară a tumorii în amigdalele palatine, la copii — invers, în nazofaringe.

Tractul gastrointestinal a fost interesat primar mai frecvent la copii (25,5%), la pacienții de 20—39 ani (24,0%), 40—59 ani (21,6%), mai rar la persoanele de peste 60 ani (14,2%) și la adolescenți (7,7%). Vârsta a influențat și frecvența afectării diferitelor segmente anatomice ale tubului digestiv. La adulți în majoritatea cazurilor (81,7%) tumoarea a apărut în stomac și cu mult mai rar în intestinul subțire (11,8%), în colon (6,5%). La copii în toate cazurile a fost afectat primar intestinul, preponderent porțiunea ileocelară (77,7%).

Interesarea primară a esofagului, duodenului, ficatului a fost rar întâlnită (0,1—0,2%).

LNH lienale primitive s-au înregistrat mai frecvent la persoanele de peste 60 ani (19,7%) urmate de pacienții de 40—59 ani (16,5%), 20—39 ani (13,1%). La copii afectarea primară a splinei n-a avut loc nici într-un caz. Aceasta are o mare importanță în diagnosticul diferențial al splenomegaliilor la copii.

Dezvoltarea LNH primar în alte organe și țesuturi a avut loc rar (0,2—1,0%) și n-a concordat cu vârsta.

S-a constatat că independent de varianta morfologică a LNH, de localizarea primară a focarului tumoral și de vârsta bolnavilor, procesul patologic în majoritatea cazurilor (89,8%) s-a extins în primul rând în zonele vecine de ganglionii limfatici. O astfel de răspândire a LNH în organism la etapele inițiale este caracteristică îndeosebi pentru cele mai frecvente localizări primare ale LNH: ganglionii limfatici, inelul limfatic Waldeyer, tractul gastrointestinal. Acest fenomen de metastazare inițială dictează necesitatea iradierii în scop profilactic a zonelor vecine de ganglionii limfatici în caz de afectare tumorală izolată.

În același timp la 12,5% de bolnavi metastazele au apărut în grupurile de ganglioni limfatici la distanță sau în zonele anatomice

extranodale. Metastazarea inițială extranodală a predominat în cazurile de interesare primară a oaselor, a țesuturilor moi, a pielii și a splinei. În 69,7% cazuri de LNH prolimfocitar al splinei au fost prezente metastaze primar în măduva oaselor.

La etapele de generalizare a LNH procesul tumoral poate afecta orice organ și țesut. Indiferent de varianta morfologică și de vârstă, procesul tumoral s-a răspândit mai des în ganglionii limfatici periferici (77,2%). Ganglionii limfatici mediastinali, retroperitoniali și abdominali la adulți au fost incluși în proces mult mai rar (13,5%) și 17,6% respectiv. La copii s-a observat o frecvență mai înaltă de răspândire a LNH în aceste grupuri de ganglioni limfatici (respectiv: 34,2% și 23,6%).

Extinderea extranodală a tumorii diferă în funcție de varianta morfologică, de localizarea primară a focarului tumoral și de vârstă. Cele mai frecvente focare de metastazare extranodală sunt: măduva oaselor (45,3%), ficatul (33,7%), splina (16,8%), sistemul nervos central (10,5%). Răspândirea LNH în țesutul pulmonar, pleură, oase, în țesuturile moi, în tractul gastrointestinal și în alte organe se întâlnește rar (3,7%—9,2%).

Afectarea măduvei oaselor s-a înregistrat mai des la bolnavii de LNH prolimfocitare (83,2%). Includerea în proces a măduvei oaselor în cazurile de LNH limfoblastice constituie 24,8%. Măduva osoasă este frecvent interesată în LNH cu afectarea primară a splinei (86,1%), apoi a inelului limfatic Waldeyer (62,1%), a ganglionilor limfatici periferici (51,3%) și mediastinali (30,0%), mai rar a celor retroperitoniali și abdominali (16,2%). O particularitate a LNH primare ale tractului gastrointestinal este că nu se atestă determinările în măduva osoasă.

Frecvența afectării măduvei osoase crește cu vârsta, atingând nivelul maxim la vârsta de peste 60 ani (55,4%). Aceasta se poate explica prin faptul că la vârsta respectivă prevalează varianta prolimfocitară, localizarea focarului primar în splină, în ganglionii limfatici periferici, în inelului limfatic Waldeyer când des este interesată măduva osoasă.

Frecvența metastazării LNH în ficat, splină nu diferă în varianta limfoblastică și prolimfocitară, nu se corelează cu vârsta. Se

deosebite frecvența afectării ficatului în funcție de localizarea primară a tumorii, care a fost mai înaltă în LNH lienale (58,2%), ale inelului limfatic faringian (48,9%), al ganglionilor limfatici retroperitoniali și abdominali (46,7%), ale tractului gastrointestinal (37,2%).

Răspândirea tumorii în sistemul nervos central s-a constatat numai în cazul LNH blastice. Una din particularitățile de vârstă a LNH este frecvența înaltă a afectării sistemului nervos central la copii (40,9%) și adolescenți (50,0%). La adulți însă aceasta se întâlnește destul de rar (la vârsta de 20—39 ani — 9,2%, 40—59 ani — 1,6%, peste 60 ani — 0,8%).

Determinările în sistemul nervos central au avut loc preponderent la copiii cu localizarea focarului primar al LNH în ganglionii limfatici mediastinali (60,0%), retroperitoniali și abdominali (50,0%), regiunea ileocecală a intestinului (37,5%). La adolescenți, precum și la pacienții de 20—39 ani — în cazurile de interesare primară a ganglionilor limfatici mediastinali (50,0% și 30,0% respectiv), retroperitoniali și abdominali (50,0% și 33,3% corespunzător).

Reieșind din aceste date la copii, adolescenți și bolnavii de 20—39 ani, cu localizarea focarului primar al LNH în ganglionii limfatici mediastinali, retroperitoniali și abdominali, este necesar de inclus în programul de tratament măsurile de profilaxie a afectării sistemului nervos central. Astfel de măsuri însă nu are nici un rost să fie aplicate pacienților trecuți de 40 ani.

Interesarea secundară a altor organe și țesuturi predomină la bolnavii cu LNH blastice și nu se corelează esențial cu vârsta.

Simptomele de intoxicare generală au fost observate la 39,7% bolnavi, mai frecvent în stadiile generalizate și LNH cu grad sporit de malignitate.

## **DIAGNOSTICUL, INVESTIGAȚIILE PARACLINICE ȘI DE LABORATOR**

Diagnosticul pozitiv de LNH poate fi stabilit numai morfologic. Pentru acesta este necesar de efectuat puncția și biopsia formațiunii tumorale cu cercetarea citologică și histologică a

materialului obținut din tumoare. Aceste două investigații permit de a determina și varianta morfologică în conformitate cu Clasificarea morfologică a LNH acceptată în țară, caracterul nodular sau difuz al tumorii.

Pentru determinarea gradului de extindere a procesului tumoral în organism (stadiul clinic) de rând cu examenul clinic se folosesc radiografia plămânilor cu tomografia mediastinului, examenul ultrasonor, tomografia computerizată, scintigrafia oaselor, ficatului și splinei, puncția și biopsia medulară, epifaringoscopia, fibrogastroscopia, fibrocolonoscopia, laparoscopia.

Analiza sângelui periferic, dacă nu este afectată măduva oaselor și nu sunt complicații autoimune, este fără modificări. Complicarea LNH cu anemie hemolitică autoimună simptomatică are ca urmare micșorarea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite, apariția reticulocitozei. Modificări în analiza sângelui periferic apar de asemenea la pacienții cu afectarea măduvei osoase și leucemizare. De obicei în astfel de cazuri în măduva osoasă și în hemogramă se observă celule conform variantei morfologice depistate de bolnav. În cazurile de LNH cu grad înalt de malignitate apar celule blastice, iar în variantele cu grad redus de malignitate — prolimfocite se mărește procentul limfocitelor. Se recomandă în toate cazurile efectuarea, de rând cu punctatul medular, biopsia măduvei osoase, care depistează focare de afectare a hemopoiezei până la apariția celulelor tumorale în sângele periferic.

## TRATAMENTUL LNH

Tratamentul bolnavilor de LNH prezintă unele particularități specifice. Ele se manifestă prin faptul că aceste tumori sunt sensibile atât la radioterapie, cât și la majoritatea preparatelor chimioterapeutice. Însă cu toate acestea, deși sunt multe mijloace efective, rezultatele tratamentului mai ales la distanță deseori nu sunt satisfăcătoare.

Tactica tratamentului LNH depinde de stadiul clinic și varianta morfologică. Are importanță atât localizarea primară a focarului tumoral, cât și vârsta.



În decurs de mulți ani radioterapia se consideră o metodă standard de tratament în stadiile locale (I și II) ale LNH (18, 34, 40, 41, 44, 46).

Însă după aplicarea radioterapiei peste un timp de scurtă durată, apar recidive. În mai mult de jumătate de cazuri are loc o progresare a procesului tumoral ce se manifestă prin apariția a noi focare de LNH, uneori chiar și în timpul iradierii (10, 32, 68, 110). Conform datelor unor autori, printre care Г.В.Круглова și Д.Я.Пенджаркар (1985) în primul an după radioterapie recidivele se dezvoltă la 78,3% pacienți. La majoritatea din ei (84,2%) se observă generalizarea bolii. Recidivele locale constituie numai 15,8%.

Prezintă interes datele lui И.Ф.Корчмару (1988) despre rezultatele radioterapiei în cazul LNH cu grad diferit de malignitate aparte pentru stadiul I și II.

La pacienții de LNH cu grad redus de malignitate în stadiul I al maladiei, durata de remisiune completă și de supraviețuire a bolnavilor la 5 ani este de 73,7% și 79,5% respectiv. Pe când în variantele cu grad înalt de malignitate, după aplicarea aceluiași tratament în stadiul I au fost fără recidive și au supraviețuit peste 5 ani — 12,0% și 21,0% pacienți corespunzător.

În stadiul I al LNH cu grad redus de malignitate perioada fără recidivă la 5 ani după efectuarea radioterapiei a constituit 73,7%, în stadiul II acest indice a scăzut până la 30%.

Procentul înalt de recidive și apariția lor după un timp scurt vorbește despre faptul că în LNH blastice și stadiul II al variantei prolimfocitare, radioterapia nu este o metodă optimală de tratament. Radioterapia ca metodă de sine stătătoare poate fi recomandată numai în stadiul I al LNH prolimfocitare cu aplicarea ei la focarul primar și ganglionii limfatici regionali.

În stadiile locale (I—II) se dă prioritate tratamentului combinat (chimioradioterapeutic). Indiferent de varianta morfologică a tumorii, frecvența remisiunilor complete depășește 90%, iar perioada fără recidive peste 5 ani constituie 63,0—83,0% (23, 87, 89, 103, 114).

Metoda tratamentului combinat (chimioradioterapeutic) descrisă în literatura științifică de specialitate nu este omogenă. Unii

autori inițial supun iradierii focarele tumorale, apoi indică cicluri de polichimioterapie (PChT). Însă dacă luăm în considerare diseminarea rapidă a procesului tumoral în LNH și posibilitatea existenței zonelor de metastazare subclinice, este indicat de început tratamentul cu PChT (36, 56, 88, 115).

Mulți autori (6, 103, 104, 115, 127) efectuează trei cicluri de PChT după ce iradiază formațiunile tumorale, iar ulterior — încă 3 cicluri de PChT.

În rezultatul studiului comparativ al unor regimuri diferite de aplicare a tratamentului combinat, în consecutivitatea radioterapiei și chimioterapiei, s-a constatat că rezultatele mai bune se obțin când radioterapia se efectuează între ciclurile de PChT. Chimioterapia inițială este îndreptată spre eradicarea focarelor subclinice și diminuarea masei tumorale până la iradiere, iar radioterapia — pentru distrugerea totală a celulelor tumorale din focarul primar. Practica tratamentului combinat în stadiile locale ne-a demonstrat că radioterapia și PChT nu sunt metode concurente. Ele sunt metode care se completează una pe alta.

Luând în considerație faptul că în majoritatea cazurilor LNH în primul rând se extinde în ganglionii limfatici regionali, este rațional de a supune iradierii concomitent cu focarul primar și zonele de metastazare regională.

Metoda optimală a tratamentului combinat în stadiile locale este efectuarea a 3 cicluri de PChT după schemele COP (ciclofosamidă, vincristină, prednison), CHOP (aceeași+adriablastin) în LNH de tip blastoc și după schema LVPP (leukeran, vinblastin, procarbazine, prednison) — în varianta prolimfocitară, apoi radioterapia focarului tumoral primar și a ganglionilor limfatici regionali în doza sumară în focar de 40—44Gr, ulterior se aplică încă 3 cicluri de PChT după aceleași scheme. După acest tratament, conform datelor noastre, au fost obținute remisiuni complete în 84,5% cazuri cu supraviețuirea la 5 ani de 69,8%.

La copii și la persoanele de până la 40 ani cu localizarea focarului primar al LNH în ganglionii limfatici mediastinali, retroperitoniali și abdominali paralel cu chimioradioterapia este necesar de a se recurge la profilaxia afectării sistemului nervos central (introducerea intratectală de methotrexat în doză 12,5mg/m<sup>2</sup> cu/sau

citozin-arabinosid în doze crescânde 5, 10, 15, 25, 30mg).

În cazurile de afectare primară a tractului gastrointestinal (stadiul I—II) se recomandă înlăturarea chirurgicală a sectorului afectat după ce urmează tratamentul chimioradioterapeutic. Supraviețuirea la 5 ani în aceste cazuri conform datelor noastre constituie 95,8%. La bolnavii cu afectarea primară a splinei este indicată splenectomia, după care se aplică chimioterapia. Tratamentul chirurgical în sine nu poate fi considerat o metodă de sine stătătoare, deoarece înlăturarea chirurgicală a tumorii nu preîntâmpină metastazarea ulterioară a LNH. Intervenția chirurgicală la bolnavii cu aceste localizări primare ale LNH este o componentă a programului de tratament combinat.

În stadiile generalizate (III—IV) ale LNH metoda principală de tratament este PChT. Scopul principal al tratamentului constă în obținerea remisiunii complete. S-a dovedit că numai pacienții cu remisiuni complete au șanse pentru vindecare. Obținerea remisiunii complete în cazul LNH cu grad înalt de malignitate este unul din factorii principali care se corelează cu indicii supraviețuirii (37, 48, 84, 112). Cu acest țel se aplică o chimioterapie intensivă care include câteva chimiopreparate cu mecanism divers de acțiune antitumorală. Una din primele scheme de PChT a fost schema COP (ciclofosamidă, vincristină, prednison), recomandată de Bogley et al. (1972). Ciclurile cu durata de 5 zile după schema dată se repetă peste fiecare 2—3 săptămâni. La aplicarea PChT după schema COP în LNH blsatice remisiuni complete se pot obține la 28,6—47,1% bolnavi (1, 13, 94, 130, 131).

Ulterior, cu scop de a majora procentul remisiunilor complete au fost elaborate și alte scheme de PChT mai intensive decât COP. Deosebim trei generații de programe chimioterapeutice (15, 17, 80). Comunicarea lui De Vitta și coaut. (1975) despre 41% remisiuni complete după aplicarea schemelor MOPP și C-MOPP a pus începutul folosirii programelor chimioterapeutice din prima generație (tabelul 11).

Cea mai populară a devenit schema CHOP (ciclofosamidă, vincristină, adriablastin, prednison) din cauza suportării satisfăcătoare și procentul mare de remisiuni complete (58%). Eficacitatea

schemelor BACOP ori CHOP — Bleo (CHOP+bleomicină) și COMZA (ciclofosfamidă, vincristină, methotrexat, leucovorin, citozin-arabinosid) a fost analogică rezultatelor tratamentului după schema CHOP (17). Deși mai târziu au fost elaborate o mulțime de combinații chimioterapeutice mai intensive totuși schema CHOP e larg folosită până în prezent și rămâne prioritară datorită faptului că nu cedează în ce privește eficacitatea altor scheme, iar toxicitatea este cu mult mai mică (29, 33, 55, 57, 81).

*Tabelul 11*

**Prima generația a programelor chimioterapeutice**

Autorii (anul)	Programa	Numărul de bolnavi	Procentajul de remisiuni complete	Procentajul bolnavilor cu remisiuni complete la 2 ani
Da Vitta et al., (1975)	C-MOPP	17	41	30
McKelkey et al., (1976)	MOPP	10		
Scarlin et al., (1977)	CHOP	53	58	39
Sweet et al., (1980)	BACOP	18	56	—
	COMLA	42	55	—

Programele chimioterapeutice din generația a 2-a (tabelul 12) — COP-BLAM (ciclofosfamidă, vincristină, prednisolon, bleomycin, adriablastin, natulan), Pro-MACE-MOPP (prednison, methotrexat, adriablastin, ciclofosfamidă, etoposid+MOPP), M-BACOD (methotrexat, bleomycin, adriablastin, ciclofosfamidă, vincristină, prednisolon) și m-BACOD (aceeași M-BACOD, dar doza de methotrexat e mai mică și sunt schimbate zilele de aplicare a leucovorinei) — se caracterizează prin folosirea a unui număr mai mare de preparate. Rata de remisiuni complete s-a mărit până la 70% și chiar depășește această cifră. S-au mărit și indicii supraviețuirii. Neajunsul acestor scheme de PChT este creșterea toxicității de mielodepresie, afectarea mucoaselor, țesutului pulmonar.

**Generația a doua a programelor chimioterapeutice**

Autorii (anul)	Programa	Numărul de bolnavi	Procentajul de remisiuni complete	Procentajul bolnavilor cu remisiuni complete la 2 ani
Laurence et al., (1982)	COP-BLAM	33	73	—
Fisher et al., (1983)	ProMACE-MOPP	52	73	55
Scarin et al., (1983)	M-BACOD	82	77	50—60
Scarin et al., (1984)	m-BACOD	34	76	—

Frecvența remisiunilor complete după aplicarea programelor chimioterapeutice din generația a treia (tabelul 13) COP-BLAM III (schema COP-BLAM modificată), MACOP-B (methotrexat, adriablastin, ciclofosamidă, vincristină, prednison, bleomycin) ProMACE-Cyta BOM (ProMACE+citosin-arabinosid, bleomycin, vincristină, methotrexat) atinge 84,0—98%. În primii doi ani recidivele lipsesc în 65,0—70,0% cazuri. Vârsta bolnavilor (peste 65 ani) limitează aplicarea acestor programe terapeutice. Aceste programe intensive se aplică preponderent la bolnavii cu variantele blastice al LNH.

Tabelul 13

**Generația a treia a programelor chimioterapeutice**

Autorii (anul)	Programa	Numărul de bolnavi	Procentajul de remisiuni complete	Procentajul bolnavilor cu remisiuni complete la 2 ani
Coleman et al., (1986)	COP-BZAM III	51	84	70
Fisher et al., (1984)	ProMACE-Cyta BOM	35	80	65
Connors, Klimo (1985)	MACOP-B	97	84	70

Tratamentul LNH prolimfocitare nu este definitivat. O parte de autori consideră că tratamentul nu trebuie efectuat până la apariția semnelor de progresare a maladiei și simptomelor de intoxicare generală (11, 25). Alți autori recomandă tratament chimioterapeutic dar mai puțin intensiv decât în cazurile de LNH blastic (26, 128) sau monochimioterapie (77, 95). Potrivit datelor lui И.Ф.Корчмару cu coaut. (1991), rezultatele tratamentului LNH prolimfocitare sunt mai bune după aplicarea polichimioterapiei comparativ cu monochimioterapia. O eficacitate înaltă s-a obținut aplicându-se schema HVPP (clorbutin, vinblastin, pafențil, prednison). Se folosesc 5—6 cicluri de tratament după această schemă cu intervalul de 2—3 săptămâni. În stadiile generalizate ale acestor LNH se pot obține rezultate pozitive și prin iradierea consecutivă a zonelor afectate (110).

Un preparat eficient în tratamentul LNH prolimfocitare este fludarabina monofosfată (42, 82).

După obținerea remisiunii complete, indiferent de varianta morfologică se recurge la un tratament de reinducere timp de 3—5 ani (117). Cu acest scop se aplică cicluri de polichimioterapie la fiecare 3 luni.

În cazul bolnavilor de peste 65 ani care atestă patologii concomitente atât în LNH prolimfocitare cât și cele blastice, nu se recomandă programe intensive de tratament. De aceea pentru o parte de pacienți este indicată monochimioterapia în ciuda procentului mic de remisiuni complete (10—20%). În calitate de monochimioterapie pentru LNH prolimfocitare se folosește înainte de toate leukeran câte 15—20mg zilnic sau peste o zi (doza sumară 300—400mg) îndeosebi în cazurile cu leucemizare. Dacă formațiunile tumorale sunt masive, este indicată ciclofosfamida câte 400mg peste o zi, radioterapia. Pentru LNH blastice în calitate de monochimioterapie se utilizează preponderent ciclofosamidă și vincristină.

În stadiile generalizate ale LNH cu afectarea tractului gastrointestinal este rațional de procedat la rezecția sectorului afectat fiind supus ulterior unui tratament chimioradioterapeutic după principiile generale.

În perioada de leucemizare a LNH blastice tratamentul urmează principiile tratamentului leucemiilor acute.

Determinările în sistemul nervos central necesită instalații intratecale de methotrexat cu/sau fără cytosar, radioterapia craniană.

În formele rezistente la tratament și recăderi se încearcă schemele intensive de polichimioterapie (chimioterapia de salvare). Aceste scheme de polichimioterapie sunt însoțite, de obicei, de hemodepresie pronunțată, în legătură cu faptul dat apărând necesitatea de transplant medular și de folosire a factorilor stimulatori de creștere pentru seria granulocitară (G-CSF) și pentru monocite (GM-CSF) (47, 67, 90).

Se fac încercări de tratament cu anticorpi monoclonali față de antigenele specifice de diferențiere (58, 66).

## CONCLUZII

Incidența LNH în Moldova este înaltă și constituie 4,1 la 100.000 populație.

La copii se întâlnesc numai variantele cu grad sporit de malignitate. Frecvența variantelor cu grad redus de malignitate crește cu vârsta, și la persoanele de peste 60 ani frecvența lor este aproximativ aceeași ca și a variantelor cu grad înalt de malignitate.

Focarul primar al LNH deseori se dezvoltă extranodal. Cele mai frecvente localizări extranodale sunt inelul limfatic Waldeyer, tractul gastrointestinal, splina.

La copii focarul primar al procesului tumoral dislocat în tractul gastrointestinal se dezvoltă în intestin, la adulți — preponderent în stomac cu o frecvență mai înaltă la persoanele de 20—39 ani. LNH digestive primitive predomină în varianta limfoblastică.

La copii afectarea primară a splinei nu se întâlnește. La adulți frecvența LNH lienale primitive crește odată cu vârsta, atingând maximum vârsta de peste 60 ani. Preponderent se dezvoltă în LNH prolimfocitare.

Localizarea focarului primar al LNH în inelul limfatic Waldeyer are loc mai frecvent la bolnavii de vârsta 40—59 ani. La adulți predomină afectarea primară a amigdalelor palatine, la copii — a nazofaringelui.

Cât privește debutul bolii în diverse grupuri de ganglioni limfatici, la copii este predominantă interesarea primară a ganglionilor limfatici din cavitatea abdominală și spațiul retroperitoneal, la adolescenți — mediastinali, la adulți — periferici.

Indiferent de varianta morfologică, de vârstă și de localizarea focarului primar al procesului tumoral, la etapa inițială zonele de metastazare sunt ganglionii limfatici regionali.

O particularitate esențială a LNH la copii, la adolescenți și la pacienții de până la 40 ani cu localizarea focarului primar tumoral în ganglionii limfatici mediastinali, retroperitoneali și abdominali este răspândirea frecventă a procesului în sistemul nervos central ce dictează necesitatea includerii în programul de tratament a măsurilor de profilaxie a afectării encefalului.

Altă particularitate a LNH este interesarea frecventă la etapele de generalizare a măduvei osoase, care crește cu vârsta, atingând nivelul maxim la vârsta de peste 60 ani. Determinările medulare sunt prezente preponderent în varianta prolimfocitară a LNH.

Tratamentul LNH se aplică în conformitate cu gradul de extindere a procesului patologic în organism, cu varianta morfologică și cu vârsta. Se ia în considerație de asemenea și localizarea primară a tumorii cu scopul de acțiune cât mai radicală asupra focarului tumoral primar — rezecția stomacului, intestinului în LNH digestive primitive, splenectomia în LNH cu afectarea primară a splinei, radioterapia în LNH ale inelul limfatic Waldeyer, oăselor, etc. tactica terapeutică principală însă trebuie să includă și alte metode, în primul rând, polichimioterapia, indiferent de faptul unde s-a dezvoltat LNH.



## BIBLIOGRAFIE

1. Adler S., Katsutaro S., Het T at al. Multiple agent chemotherapy for advanced histiocytic lymphoma.//*Europ. J.Cancer.* — 1976. — vol.12. — N5. — p.395—403.
2. Alavaikko M., Aline K. The Lukes and Collins classification of non-Hodgkin's lymphomas I. A histological reappraisal of 301 cases.//*Acta pathol. microbiol. immunol. Scand. Sect. A,* — 1982. — vol.90. — N4. — p.241—249.
3. Andersen A.P., Bertelsen R., Elbrond O., et al. Malignant tumours of the oropharynx.//*Acta radial. Ther., Phis., Biol.* — 1977. — vol. 16. — N4. — p.63—72.
4. Audin F., Ulusoy S., Ovali E. Results of treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) for non-Hodgkin's aggressive lymphoma analyzed according to the International Prognostic Index.//*Journal of Chemotherapy.* — 1997. — vol.19. — N6. — p.446—451.
5. Bagley C.M., De Vita V.T., Berard C.W., Canellos C.P. Advanced lymphosarcoma: intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and prednisone.//*Ann. Intern. Med.* — 1972. — vol.76. — N2. — p.227—334.
6. Bajetta E., Valagussa P., Bonadonna G. et al. Combined modality treatment for stage I—II non-Hodgkin's lymphomas: CVP versus BACOP chemotherapy.//*Intern. Radiation oncology biology physics.* — 1988. — vol.15. — N1. — p.3—12.
7. Banfi A., Bonadonna G., Carnevali G., Fossati-Bellani. Malignant lymphomas: further studies on their preferential sites of involvement and possible mode of spread.//*Lymphology.* — 1969. — vol.2. — N3. — p.130—138.
8. Banfi A., Bonadonna G., Carnevali G. et al. Lymphoreticular sarcomas with primary involvement of Waldeyer's Ring.//*Cancer.* — 1970. — vol.26. — N2. — p.341—351.
9. Bennet M.H., Farrer-Brown C., Henry K. et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas.//*Lancet.* — 1974. — vol.1. — N7869. — p.1295—1296.
10. Bitran J.D., Kinzie I., Sweet D.L. et al. Survival et patients

with localized histiocytic lymphoma//Cancer. — 1977. — vol.39. — p.342—346.

11. Bonadonna G., Bajetta C. Guidelines to modern treatment of non-Hodgkin's Lymphomas//Acta haematol. — 1987 (suppl.I). — vol.78. — p.157—162.

12. Bryon P.A. Practical value of the histopatological diagnosis of malignant lymphomas//Revue du Praticien. — 1993. vol.43. — N13. — p.1617—1623.

13. Canellos G.P., De Vita V.T, Young R.C. Therapy of advanced lymphocytic lymphoma: A preliminary report of a randomized trial between combination chemotherapy (CVP) and intensive radiotherapy//Brit. J. Cancer. — 1975. — vol.31, suppl.II. — p.474—480.

14. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the Commite on Hodgkin's disease staging classification//Cancer Res. — 1971. — vol.31. — p.1860—1861.

15. Coiffier B., Bosly A., Caligaris-Cappio F. et al. European School of Oncology Meeting, 1986//Europ. J. Cancer. — 1987. — vol.23. — N11. — p.1691—1695.

16. Coleman M., Boyd D.B., Beshevkin M. Et al. COP-BLAM treatment of large cell lymphoma: A status report in Skarin A.T. (ed): Update on treatment for diffuse large cell lymphoma. New York, Park Row. — 1986. — p.63—69.

17. Coleman M., Gerstein G., Topilow A. et al. Advances in chemotherapy for large cell lymphoma//Seminare in hematology. — 1987. — vol.24. — N2, suppl.I. — p.8—20.

18. Coma A., Jonte F., Zanabili Y. et al. Low-grade non-Hodgkin's lymphomas//Journal of Clinical Oncology. — 1993. — vol.11. — N4. — p.720—725.

19. Connors J.M., Klino P. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large cell lymphomas//Ann Intern. Med. — 1985. — vol.102. — p.596—602.

20. De Vita V.T., Canellos G.P., Chabner B.A. et al. Advanced diffuse histiocytic lymphoma a potentially curable disease//Lancet. — 1975. — vol.1. — p.248—250.

21. Donato V., Iacari V., Zurbo A. Radiation therapy and

chemotherapy in the treatment of head and neck extranodal non-Hodgkin's lymphoma in early stage with a high grade of malignancy// *Anticancer Research*. — 1998. — vol.18. — N15. — p.547—554.

22. Dorfman R.F. Classification of non-Hodgkin's lymphomas// *Lancet*. — 1974. — vol.1. — N7869. — p.1295—1296.

23. Ersboll J., Schultz H.B. Non-Hodgkin's Lymphomas: Recent Concepts in Classification and Treatment// *Europ. J. Haematol.* — 1989. — vol.42, suppl.48. — p.15—29.

24. Essadki O., Wody N., Abassi Skalli A. et al. Radiological features of thoracic localization of lymphomas// *Bulletin du Cancer*. — 1996. — vol.83. — N11. — p.929—936.

25. Ezdinli E.Z., Anderson I.K., Nelvin F. et al. Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma// *J. Clin. Oncol.* — 1985. — vol.3. — p.769—775.

26. Fayolle M., Cosset J.M. Le traitement des lymphomas non-hodgkiniens de l'adulte stades III et IV, d'histologie favorable: attention on aggrégativité thérapeutique// *Bull. Cancer*. — 1983. — vol.70. — N5. — p.381—388.

27. Fisher R.I., De Vita B.T., Hubbard S.M. et al. Diffuse aggressive lymphomas: Increased survival after alternating flexible sequences of Pro MACE and MOPP chemotherapy// *Ann. Intern. Med.* — 1983. — vol.98. — p.304—309.

28. Fisher R.I., De Vita B.T., Hubbard S.M. et al. Randomized trial of Pro MACE-MOPP vs. Pro MACE - Cyta BOM in previously untreated, advanced stage, diffuse aggressive lymphoma// *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1984. — vol.3. — p.945.

29. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlborg S. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma// *New England Journal of Medicine*. — 1993. — vol.328. — N4. — p.1002—1006.

30. Frizzera G., Murphy S.B. Follicular (nodular) lymphoma in childhood: A rare clinical-pathological entity. Report of eight cases from four cancer centers// *Cancer*. — 1979. — vol.44. — p.2218—2235.

31. Gaborre J., Bikandou B., Binet I.L. Sites of lymphomas// *Revue du Praticien*. — 1993. — vol.43. — N13. — p.1633—1639.

32. Glatsteinn E., Donaldson S.S., Rosenberg S.A., Kaplan H.S. Combined modality therapy in malignant lymphomas//Cancer Treatm. Rep. — 1977. — 61. — p.1199—1207.

33. Gordon L.I., Harrington D., Andersen J. et al. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma//New England Journal of Medicine. — 1992. — vol.327. — N19. — p.1342—1349.

34. Gospodarowicz M.R., Suicliffe S.S., Brown T.C. et al. Patterns of disease in localized extranodal lymphomas//J. Clin. Oncol. — 1987. — 5. — p.875—880.

35. Greiner T.C., Medeiros L.J., Jaffe E.S. Non-Hodgkin's lymphoma//Cancer. — 1995. — 75 (1 suppl.) . — p.370—380.

36. Hadberg H., Bjorkholm M., Himelius B. et al. CHOP vs MEV for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma of unfavourable histopathology: a randomized clinical trial//Europ. J. Cancer and Clin Oncol. — 1985. — vol.21, N.2. — p.175—179.

37. Haim N., Sen-Shahar M., Faraggi D. et al. Dexamethasone, etoposide, ifosfamide and cisplatin as second-line therapy in patient with aggressive non-Hodgkin's lymphoma//Cancer. — 1997. — vol.80. — N.10. — p.1989—1996.

38. Hande K.R., Reimer R.R., Fisher R.I. Comparison of nodal primary versus extranodal primary histiocytic//Cancer Treatm. Rep. — 1977. — vol.61. — N.6. — p.999—1000.

39. Haris N.L., Jaffe E.S., Stein H. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from international Lymphoma Study Group//Blood. — 1994. — 84. — p.1361.

40. Heinz R., Hopfinger-Limberger G. Therapy of low-grade non-Hodgkin-Lymphome//Wiener Klinische Wochenschrift. — 1994. — vol.106. — N10. — p.321—326.

41. Hiddelmann W., Unterhalt M., Wormann B. Therapy of low-grade non-Hodgkin lymphomas//Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis. — 1996. — vol.85. — N12. — p.357—363.

42. Hochster H.S., Kim K.M., Green M.D. et al. Activity of fludarabine in previously treated non-Hodgkin's low-grade lymphoma: results of an Eastern Cooperative Oncology Group study//

Journal of Clinical Oncology. — 1992. — vol.10. — N1. — p.28—32.

43. Hoppe R.T., Kushlan P., Rosenberg S.A. et al. The treatment of advanced stage favorable histology non-Hodgkin's lymphoma: A preliminary report of a randomized trial comparing single agent chemotherapy, combination chemotherapy and whole body irradiation//Blood. — 1981. — 58. — p.592—598.

44. Hoppe R.T. The role of radiation therapy in the management of the non-Hodgkin's lymphomas//Cancer. — 1985. — 55. — p.2176—2183.

45. Hubbard S.M., Chahner B.A., De Vita V.T. et al. Histologic progression in non-Hodgkin's lymphoma//Blood. — 1982. — 59. — p.258—264.

46. Kaminski M.S., Coleman C.N., Colby T.V. et al. Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiation therapy//Ann intern. Med. — 1986. — 104. — p.747—756.

47. Kanfer E.J., McGuigan D., Samson D., Abboudi Z., Abrahamson G., Apperley J.F., Chilcott S., Granddok C. et al. High-dose etoposide with granulocyte colony stimulating factor for mobilization of peripheral blood progenitor cells: efficacy and toxicity at three dose levels//British Journal of cancer. — 1998. — vol.78. — N7. — p.928—932.

48. Kovner F., Merimsky O., Inbar M., Soyfer V., Cahan Y., Rachmani R., Chaitchik S. Prognostic importance of advanced age in aggressive non-Hodgkin's malignant lymphoma//Oncology. — 1996. — vol.53. — N6. — p.435—440.

49. Lourence J., Coleman M., Allen S.L. et al. Combination chemotherapy of advanced diffuse histiocytic lymphoma with the six-drug COP-BLAM regimen//Ann. Intern. Med. — 1982. — 97. — p.190—195.

50. Lenner P., Lundgren E., Damber L. Clinico-pathologic correlation in non-Hodgkin's lymphoma. III Biologic significance of a modified Lukes and Collins classification//Acta. Radiologica Oncology Radiat. Phys. Biol. — 1979. — vol.18. — N6. — p.544—553.

51. Lennert K. Follicular lymphoma. A tumor of the Germinal

Centers//Gann. Monograph on Cancer Research. — 1973. — 15. — p.217—224.

52. Lennert K., Mohry M., Stein H. et al. The histopathology of malignant lymphomas//Brit J. Haematol. — 1975. — vol.31. — p.193—203.

53. Lennert K., Collins R.D., Lukes K.J. Concordance of the Kiel and Lukes-Collins classification of non-Hodgkin's lymphomas //Histopathology. — 1983. — vol.7. — p.549—599.

54. Leonard K.C.F., Cuzick J., MacLennan I.C.M. et al. Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma: the importance of symptomatic stage as an adjunct to the Kiel histopathological classification//Brit. J. Cancer. — 1983. — 47. — p.91—102.

55. Linch D.C., Vaughan Hudson B., Hancock B.W. et al. A randomized comparison of a third-generation regimen (PACE BOM) with a standard regimen (CHOP) in patients with histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a British National Lymphoma Investigation report//British journal of Cancer. — 1996. — vol.74. — N2. — p.318—322.

56. Longo D.L., Glatstein E., Duffey P.L. et al. Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved — field radiation therapy.//Journal of Clinical Oncology. — 1989. — vol.7. — N9. — p.1295—1302.

57. Lopez-Guillermo A., Garcia-Conde J., Alvarez-Carmona A.M. et al. Comparison of chemotherapy CHOP vs CHOP/VIA in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a randomized multicenter study of 132 patients. The PETHEMA group. Program for Study and Therapeutics of malignant hemopathies. Spanish Association of Hematology and Hemotherapy//Medicina clinică. — 1998. — vol.110. — N6. — p.601—604.

58. Lundin J., Osterborg A., Brittinger G. et al CAMPATH-IH monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-IH Treatment in Low-grade Non-Hodgkin's lymphoma//Journal of Clinical Oncology. — 1998. — vol.16. — N10. — p.3257—3263.

59. Lukes R.J, Collins R.D. New observations of follicular

lymphoma//Gann. Monograph of Cancer Research. — 1973. — 15. — p.209—215.

60. Lukes J., Collins R.D. Immunologic characterization of human malignant lymphomas//Cancer. — 1973. — vol.34. — N4. — p.1488—1503.

61. Lukes R.J., Collins R.D. New approaches to the classification of the lymphomata//Brit. J. Cancer. — 1975. — vol.31, suppl.II. — p.1—28.

62. Lukes R.J., Taylor C.R., Chir B. A morphological and immunologic surface marker study of 299 cases of non-Hodgkin lymphomas and related leukemias//Amer. J. Pathol. — 1978. — vol.90. — p.461—486.

63. Mathe J., Seman G. Aspects histologiques et citologiques des leucemies et hematosarcomes (Nomenclature, classification, diagnostic, atlas)//Paris, 1963. — p.187.

64. Mathe G., Rappaport H., O'Connor G., Torloni H. Histological and cytological typing of Neoplastic Diseases of Haematopoetic and Lymphoid tissues. VHO, Geneva, 1976.

65. McKelvey E., Gottlieb J., Wilson H. et al. Hydroxyldaunomycin (Adriamicin) Combination Chemotherapy in malignant lymphoma//Cancer. — 1976. — vol.38. — N3. — p.1484—1493.

66. Medicina internă. Hematologie, partea II (sub redacția Radu Paun). — Editura medicală. — București. — 1999.

67. Meyer R.M., Gyger M., Langley R. et al. A phase I trial of standard and cyclophosphamide doze escalated CHOP with granulocyte colony stimulating factor in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma//Leukemia & Lymphoma. — 1998. — vol.30. — N5—6. — p.591—600.

68. Mill W.B., Lee P.A., Franssila K.O. Radiation therapy treatment of stage I and II extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck//Cancer. — 1980. — vol.45. — p.653—661.

69. Molenaar W.M., Bartels H., Koudstaal J. Histological, epidemiological and clinical aspects of centroblastic-centrocytic lymphomas subdivided according to the "Working formulation."//The British Journal of Cancer. — 1984. — vol.49, N3. — p.263—268.

70. Moinier N., Morel P., Haioun C., Coiffier B. et al. A multivariate analysis of the survival of patients with aggressive lymphoma: variations in the predictive value of prognostic factors during the course of the disease. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte.//Cancer. — 1998. — vol.82. — N10. — p.1952—1962.

71. Ngendahayo P., Schmauz R. Pattern of malignant lymphomas in Rwanda.//Bulletin du cancer. — 1992. — vol.79. — N11. — p.1087—1096.

72. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage.//Cancer. — 1982. — 49. — p.2112.

73. Patte C. Non-Hodgkin's lymphomas in children.//Revue du Practicien. — 1993. vol.43, N13. — p.1665—1668.

74. Rappaport H. Tumors of the hematopoetic system. Atlas of tumor pathology sect.3, Fascicle 8.//Washington: DC Armed Forces Institute of Pathology. — 1966. — p.97—161.

75. Robu M.V., Corcimaru I.T., Musteața L.Z. et al. Chimioradioterapia în stadiile locale ale limfoamelor ne Hodgkiniene.//Curierul medical. — 1993. — nr.1. — p.11—15.

76. Rosenberg S.A. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas.//Cancer treatment reports. — 1977. — vol.61, N6. — p.1023—1027.

77. Sawyer E.J., Timothy A.R. Low dose palliative radiotherapy in low grade non-Hodgkin's lymphoma.//Radiotherapy & Oncology. — 1997. — vol.42, N1. — p.49—51.

78. Scarin A.T., Rosenthal D.C., Moloney W.C. et al. Combination chemotherapy of advanced non-Hodgkin's lymphoma with bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristin and prednisone (BACOP).//Blood. — 1977. — vol.49, N5. — p.759—770.

79. Scarin A., Cannellos G.P. et al. Improved prognosis of diffuse histiocytic and indifferntiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standerd agents (M-BACOD).//J. Clin. Oncol. — 1983. — 1. — p.91—98.

80. Scarin A.T. Diffuse aggressive lymphomas. A curable subset of non-Hodgkin's lymphomas.//Seminars Oncol. — 1986. — vol.13.



— N4. — p.10—25.

81. Sitzia J., North C., Stanley J., Winterberg N. Side effects of CHOP in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas.//Cancer Nursing. — 1997. — vol.20, N6. — p.430—439.

82. Solal-Celigny P., Brice P., Brousse U et al. Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte.// Journal of Clinical Oncology. — 1996. — vol.14, N2. — p.514—519.

83. Stein R.S., Consar J., Flexner J.M. et al. Malignant lymphomas of follicular center cell origin in man. III. Prognostic features.//Cancer. — 1979. — vol.44, N6. — p.2236—2243.

84. Steward W.P., Todd J.D.H., Haris M. et al. A multivariate analysis of factors affecting survival in patients with high-grade histology non-Hodgkin's lymphoma.//European Journal of cancer and clinical oncology. — 1984. — vol.20, N7. — p.881—890.

85. Steward W.P., Growther D., McWilliam L.J. et al. Maintenance chlorambucil after CVP in the management of advanced stage, low-grade histologic type non-Hodgkin's lymphoma. A randomized prospective study with an assesment of prognostic factors.//Cancer. — 1988. — vol.61, N3. — p.441—447.

86. Sweet D., Golomb H., Ultmann J.K. Cyclophosphamide, vincristine, methotrexate with leucovorin rescus, and cytarabine (COMLA) combination sequential chemotherapy for advanced histiocytic lymphoma.//Ann. Intern. Med. — 1980. — vol.92, N6. — p.785—790.

87. Takagi T., Sampi K., Iida K. Stage I malignant lymphoma of Waldeyer's ring: frequent relapse after radiation therapy.//Annals of Oncology. — 1992. — vol.3, N2. — p.137—139.

88. Tondini C., Zanini M., Lombardi F. et al. Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas.//Journal of Clinical Oncology. — 1993. — vol.11, N4. — p.720—725.

89. Villikka K., Muhonen T., Kistamaki R. et al. Stage I non-Hodgkin's lymphoma treted with doxorubicin containing

chemotherapy with or without radiotherapy.//Acta oncologica. — 1997. — vol.36, N6. — p.619—624.

90. Vitolo V., Cortelazzo S., Liberati A.M. et al. Intensified and high-dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem-cell transplantation support as first-line therapy in high-risk diffuse large-cell lymphoma.//Journal of Clinical Oncology. — 1997. — vol.15, N2. — p.491—498.

91. White L., Siegal S.E. Quah T.C. Non-Hodgkin's lymphomas in children.//Patterns of disease and classification (Review). Critical reviews in Oncology-Hematology. — 1992. — vol.13, N1. — p.55—71.

92. Wunsch C., Wunsch R., Riecher G.M. et al. Lymphoma in childhood.//Radiologie. — 1997. — vol.37, N1. — p.51—61.

93. Абдылдаев Р.А. Лимфобластная и пролимфоцитарная лимфосаркома лимфатических узлов.//Автореф. канд. дис. — 1978.

94. Абдылдаев Р.А., Поддубная И.В., Шрамко А.Ф. Полихимиотерапия по схеме ЦОП при лимфосаркомах.//Сов. Мед. — 1984. — №7. — с.103—106.

95. Абдылдаев Р.А., Круглова Г.В. Факторы прогноза при лимфосаркомах.//Тер. архив. — 1987. — №6. — с.43—45.

96. Воробьев А.И., Чертков И.А., Бриллиант М.Д. Классификация опухолей системы крови гемобластозов.//Арх. патол. — 1976. — №12. с.9—23.

97. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Гематосаркомы. // Руководство по гематологии. — М.: Медицина. — 1979. с.268—282.

98. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Лимфацитома селезенки и классификация лимфоцитом.//Тер. арх. — 1982. — №8. с.8—14.

99. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Нелейкемические гемобластозы.//Руководство по гематологии. — М.: Медицина. — 1985. — том I. — с.315—351.

100. Гордина Г.А., Махонова Л.А., Киселев А.В. и др. Критерии диагностики и прогноза при поражении средостения у детей, больных лимфосаркомой.//Вопросы онкологии. — 1997. — т.43, №4. — с.407—409.

101. Дурнов Л.А., Ермаков Е.С., Семенцова К.В. Злокачественные лимфомы у детей. — М., — 1979.

102. Колыгин Б.А., Никитин А.И. Неходжкинские лимфомы

с абдоминальной локализацией у детей.//Вопросы онкологии. — 1987. — №6. — с.67—70.

103. Корчмару И.Ф. Клинический патоморфоз неходжкинских лимфом: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., — 1988.

104. Корчмару И.Ф., Робу М.В., Цыбырнэ Т.А. Отдаленные результаты лечения локальных стадий неходжкинских лимфом глоточного кольца.//В кн.: Лечение и реабилитация онкологических больных. Кишинев: Штиинца. — 1988. — с.147—150.

105. Корчмару И.Ф., Робу М.В., Мустяцэ Л.З. К вопросу о тактике лечения неходжкинских лимфом низкой степени злокачественности.//III Всесоюзный съезд гематол. и трансф. Тез. докл., Москва. — 1991. — с.1.

106. Краевский Н.А., Неменова Н.М., Хохлова М.П. Ретикулосаркома (ретикулосаркоматоз).//Патологическая анатомия и вопросы патогенеза лейкозов. — М.: Медицина. — 1965. — с.239—245.

107. Круглова Г.В. Клиника, диагностика и лечение гематосарком: Автореф. докт. дис. М. — 1975.

108. Круглова Г.В. Клиника и течение гематосарком.//Вестн. АМН СССР. — 1979. — №2. — с.53—60.

109. Круглова Г.В. Первичная локализация опухоли — определяющий фактор клинического течения гематосарком.//I Всесоюз. съезд гематологов и трансфузиологов. — М. — 1979. — с.293.

110. Круглова Г.В. Некоторые вопросы лучевой терапии лимфосарком.//Диагностика и лечение лимфом — 1981. — с.174—178.

111. Круглова Г.В., Пробатова Н.А. Брагина Э.Г. Прогностическое значение разделения лимфосаркомы на варианты по классификации ВОЗ.//Гематол. и трансфузиол. — 1983. — №12. — с.3—7.

112. Круглова Г.В., Пендхаркар Д.Я.Р. Клиника и лечение рецидивов лимфосарком после лучевой терапии.//Тер. архив. — 1985. — №5. с.110—114.

113. Круглова Г.В., Абдылдаев Р.А. Лечение лимфосарком

L-аспарагиназой в комплексе с другими химиопрепаратами.// Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов. — М. — 1985. — с.242—243.

114. Круглова Г.В., Финогенова И.А. Комбинированное химио-лучевое лечение лимфосарком.//European School of Oncology. — 1995. — с.2—11.

115. Круглова Г.В., Финогенова И.А. Частота и характер рецидивов после комбинированного лечения лимфосарком I—II стадии: В кн. Новое в онкологии, выпуск 2. — 1997. — с.6—10.

116. Махонова Л.А. Диагностика и лечение лимфосаркомы у детей на современном этапе.//Злокачественные новообразования у детей.//Материалы II Всесоюзной конференции по детской онкологии, Душанбе. — 1988. с.131—134.

117. Мустяцэ Л.З., Корчмару И.Ф. Противорецидивная терапия генерализованных лимфобластной и иммунобластной лимфосарком.//Тер. арх. — 1986. №6. с.110—112.

118. Петерсон И.С. Цитохимические варианты лимфосаркомы детей.//Гематология и трансфузиология. — 1986. — №1. — с.29—33.

119. Поддубная И.В. Лимфосаркома желудочно-кишечного тракта.//Лекция. М.: ЦОЛИУВ. — 1988. — 25с.

120. Пробатова Н.А., Круглова Г.В., Брагина Э.Т. и др. Клинико-морфологическая характеристика пролимфоцитарных вариантов лимфосаркомы.//Тер. арх. — 1981. — №1. — с.65—68.

121. Пробатова Н.А. Морфологические варианты лимфосаркомы. (дифференциальная диагностика, морфофункциональные критерии, вопросы гистогенеза).//Автореф. докт. дис. — М. — 1982).

122. Пробатова Н.А., Тупицин Н.И., Флейшман Е.В. Основные принципы и диагностические критерии пересмотра Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей. //Арх. патологии. — 1997. — т.59, №4. — с.65—77.

123. Робу М.В. Клиника и лечение лимфосарком с первичным поражением плоточного кольца.//Канд. дис. — М. — 1979.

124. Робу М.В., Мустяцэ Л.З., Корчмару И.Ф. Клинические

аспекты лимфосарком у детей.//Злокачественные новообразования у детей. Материалы II Всесоюзной Конференции по детской онкологии, Душанбе. — 1988. — с.156—157.

125. Робу М.В., Корчмару И.Ф., Мустьяцэ Л.З., Яковлева И.А. Клинические проявления неходжкинских лимфом у больных разных возрастных групп.//Новое в онкологии, вып.2. — 1997. — с.49—52.

126. Смирнова И.Н. Ретикулосаркома лимфоидного глоточного кольца.//Докт. дис. Л. — 1972.

127. Сотников В.М., Полянская А.М., Паньшин Г.А. и др. Химиолучевое лечение больных с агрессивными неходжкинскими лимфомами в I—II стадиях заболевания.//Тер. архив. — 1989. — №7. — с.20—23.

128. Сотников В.П., Харченко В.П., Паньшин Г.А. и др. Лучевое и химиолучевое лечение генерализованных неходжкинских лимфом низкой степени злокачественности. I Непосредственные результаты. Вестник рентгенологии и радиологии. — 1996. — №2. — с.26—29.

129. Франк Г.А. О клинической морфологии злокачественных лимфом (классификация, корреляция морфологии и клиники).// Тер. архив. — 1974. — №7. — с.60—65.

130. Шрамко А.Ф., Круглова Г.В., Поддубная И.В. Результаты лечения лимфосаркомы по схеме ЦОП.// Тер. архив. — 1978. — №7. — с.80—84.

131. Шрамко А.Ф. Полихимиотерапия лимфомарком циклофосфаном, винкристином и преднизолоном.//Авторреф. дис. канд. мед. наук. — М. — 1979.

132. Штерн Р.Д. К проблеме ретикулозов.//Архив патологии. — 1960. — №10. — с. 3—16.

133. Штерн Р.Д. О ретикулосаркоме.//Архив патологии. — 1970. — №8. — с.9—24.