

13. Коваленко Н.С., Франк Г.А. Вторичные злокачественные опухоли у больных лимфогранулематозом // Онкология – 2000. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ Украина. Киев 23-26 мая 2000 г. Volum 22 – supplement.

## ACTUALITĂȚI ÎN STUDIAREA LIMFOAMELOR NON-HODGKIN INDOLENTE

**Sanda Buruiană**

Catedra Hematologie, oncologie și terapie de companie USMF „Nicolae Testemițanu”

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

### Summary

#### *Modern issues in the study of indolent non-Hodgkin's lymphomas*

This article describes the modern issues in the study of indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) that during a long period of time evolve asymptotically, which determines that they are occasionally identified, usually at the generalized stages. The clinical and morphological signs of indolent NHL are more or less similar thus creating difficulties in determining the variants of these lymphomas and requires their identification by applying immunohistochemical methods. In the literature, the clinical manifestations of the indolent NHL are generally described without highlighting the clinical and hematological peculiarities of each variant. In order to more rationally select the monoclonal antibodies for the immunohistochemical investigation, of great importance are the clinical-hematological and immunohistochemical comparative studies.

### Rezumat

În articol se discută probleme actuale în studierea LNH indolente, care timp îndelungat evoluează asimptomatic, din care cauză ele deseori sunt depistate ocazional, de obicei, în stadii generalizate. Semnele clinice și morfologice ale LNH indolente sunt în mare măsură similare ce creează dificultăți în determinarea variantelor acestor limfoame, ce necesită identificarea lor prin utilizarea metodelor imunohistochimice. Manifestările clinice ale LNH indolente în literatură sunt descrise la general fără evidențierea particularităților clinico-hematologice a fiecărei variante. În scopul selectării mai raționale a anticorpilor monoclonali pentru investigarea imunohistochimică sunt importante studii comparative clinico-hematologice și imunohistochimice.

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) prezintă o grupă neomogenă de tumori limfoproliferative, care se deosebesc prin proprietățile biologice, structura morfologică, manifestările clinice, prognostic și răspuns la tratament (7). Variantele LNH cunoscute în prezent sunt sistematizate în Clasificarea O.M.S. (2001) a tumorilor țesutului hematopoietic și limfatic (7,10). Conform unui număr impunător de studii internaționale a fost stabilit că predomină limfomul difuz macrocelular care constituie 30%, urmat de limfomul folicular (22%). Restul variantelor se întâlnesc mult mai rar. Limfomul din celulele zonei marginale constituie 8%, limfomul B-microcelular și T-celular periferic – 7%, limfomul din celulele zonei mantalei – 5%, limfomul Burkitt – 3%, limfomul macrocelular anaplastic – 2%, alte variante – 12% (2,6).

Frecvența destul de joasă a unor variante ale LNH probabil este una din cauzele studierii insuficiente a variantelor LNH incluse în ultimii ani în clasificarea proceselor limfoproliferative.

Din punct de vedere a tratamentului și prognosticului este importantă cunoașterea gradului de malignitate a variantelor LNH. În funcție de agresivitatea procesului LNH sunt divizate în variante indolente (cu grad jos de malignitate), agresive și înalt agresive (cu grad înalt de malignitate). LNH agresive corespund celor cu grad intermediar de malignitate.

Pentru clinicieni semnificație adevărată are divizarea LNH în variante cu prognostic favorabil și variante înalt agresive care principial se deosebesc una de alta. LNH cu grad jos de

malignitate (indolente) includ leucemia B-limfocitară cronică / limfomul din limfocite mici, limfomul din celulele zonei marginale, limfomul folicular gradul I, limfomul limfoplasmocitar. În linii generale aceste limfoame se caracterizează prin progresare lentă, supraviețuire înaltă (ani), sensibilitate moderată la chimioterapie și absența posibilității de vindecare prin utilizarea chimioterapiei standard. Diferențe semnificative de supraviețuire în cadrul variantelor LNH indolente nu au fost depistate.

LNH agresive progresează repede, supraviețuirea în unele cazuri este de câteva luni, sunt ca regulă înalt sensibile la chimioterapie și pot fi vindecate prin aplicarea metodelor standard de chimioterapie. În această grupă de LNH există diferențe de supraviețuire în funcție de varianta morfologică. De exemplu, supraviețuirea de 5 ani variază de la 14% în limfomul din celulele zonei mantalei până la 38% și 68% în cazurile de limfom difuz B-macrocelular și limfomul folicular gradul III (2).

Cristian Buske (3) menționează diferența dintre LNH indolente și agresive prin următoarele criterii (vezi tabelul 1).

Tabelul 1

### Diferența dintre LNH indolente și agresive

<b>Criteriul</b>	<b>LNH indolente</b>	<b>LNH agresive</b>
Raportul	40 – 50%	50 – 60%
Dezvoltarea și creșterea tumorii	În general lentă	De obicei rapidă
Simptomele	Deseori asimptomatice la stabilirea diagnosticului, se depistează în multe cazuri ocazional	Simptomele sunt mai evidente
Tratamentul	Se efectuează la apariția simptomelor „B”. Strategia de obicei este „watch-and-wait”	Se începe la stabilirea diagnosticului
Răspunsul la tratament	Răspund bine la tratament, dar se păstrează riscul de recidivă. Rar se obține vindecare.	Necesită tratament agresiv cu posibilitate la vindecare.

Manifestările clinice ale LNH indolente sunt descrise fără specificarea variantelor. Semnele clinice de bază ale acestor LNH sunt expuse în următoarea modalitate:

- Adenopatia periferică cu progresare lentă este cea mai comună prezentare clinică la acești pacienți.
- Poate avea loc regresia spontană a ganglionilor limfatici măriți ceea ce poate servi ca o confuzie cu un proces benign infecțios.
- Afețiunea primară extranodală și B-simptomele (febra >38<sup>0</sup>C, transpirații nocturne, pierderea în pondere >10% în ultimele 6 luni) nu sunt evidente la prima adresare, ele se depistează la pacienții cu avansare sau la transformarea malignă (evoluția din low-grade în intermediate – ori high grade lymphoma), ori în ultimul stadiu al bolii.
- Măduva oaselor este frecvent afectată și se poate asocia cu citopenii.
- Fatigabilitate și slăbiciunea sunt mai caracteristice pentru pacienții în stadii avansate.
- Limfoamele indolente constituie 37% din LNH la pacienții în vârstă de 35-64 de ani și numai 16% la pacienții mai tineri de 35 de ani.
- Limfoamele indolente extrem de rar afectează copiii.

Pentru a conștientiza particularitățile menționate ale limfoamelor indolente vom face o comparație cu particularitățile clinice ale variantelor agresive ale LNH. Ele pot fi sistematizate în felul următor:

- Manifestările clinice ale acestor limfoame sunt mai variate.

- Majoritatea pacienților se adresează cu limfadenopatie.
- Mai mult de o treime din pacienți se adresează cu localizări extranodale, cele mai frecvente fiind tractul gastrointestinal, inelul Waldeyer, pielea, sinusurile paranazale, glanda tiroidă, sistemul nervos central.
- Pacienții cu limfomul Burkitt deseori se prezintă cu mase tumorale mari abdominale și simptome de ocluzie intestinală.
- Aceste limfoame pot conduce la hidronefroză secundară obstructivă a ureterelor cauzată de limfadenopatia masivă retroperitoneală.
- Afectarea primară a sistemului nervos central se observă în LNH cu grad înalt de malignitate de origine B-celulară.
- Majoritatea limfoamelor cu afectarea sistemului nervos central sunt macrocelulare, ele se dezvoltă mai frecvent la bolnavii cu imunodeficit (transplant de organe, HIV/SIDA etc).

Particularitățile clinice expuse permit de a suspecta într-o măsură oricare LNH indolent sau cele agresive, ce pot contribui la selectarea mai rațională a anticorpilor monoclonali pentru identificarea imunohistochimică a variantelor LNH.

S-a stabilit că limfoamele indolente sunt microcelulare cu creștere difuză a celulelor tumorale, ce prezintă importanță practică. Ele în majoritatea cazurilor sunt B-celulare și foarte rar poate fi leucemie T-prolimfocitară. În cazurile când examinarea imunohistochimică cu CD pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a) confirmă originea B-celulară cu celule mici diagnosticul diferențial se limitează între limfomul limfocitar, limfomul zonei marginale, limfomul din celulele zonei mantalei, limfomul limfoplasmocitar și limfomul folicular de gradul I cu caracter difuz de creștere. În scopul diferențierii acestor variante se utilizează anticorpii monoclonali CD5, CD23, CD10, CD38. Caracterul folicular de afectare a țesutului limfoid înseamnă că procesul tumoral este B-celular. Unii autori (9) consideră că în aceste cazuri pentru stabilirea diagnosticului investigația imunohistochimică cu anticorpi monoclonali nu este strict necesară. În restul LNH indolente examinarea imunohistochimică pentru identificarea variantei este absolut necesară. Cel mai mare număr de anticorpi monoclonali se utilizează în diagnosticul variantelor LNH indolente deoarece tabloul lor morfologic este mult asemănător. Ele sunt mai numeroase și necesită mai multă atenție și mai mulți anticorpi monoclonali.

Identificarea cu precizie a variantelor LNH indolente va crea posibilități de a studia particularitățile clinice și hematologice ale acestor variante și răspunsul lor la tratament.

În scopul diagnosticului diferențial trebuie de selectat o componentă rațională de markeri imunologici, care permit să deosebim una de alta variantele LNH histologic similare (1)..

Principiile generale de investigație imunohistochimică în diagnosticul LNH, inclusiv și celor indolente, prevăd utilizarea în fiecare caz a panoului de anticorpi (complect alcătuită în corespundere cu ipoteza diagnosticului care a apărut în rezultatul examenării histologice de rutină), dar nu al unui anticorp oricare. E necesar de luat în calcul combinația rezultatelor pozitive și negative în conformitate cu informația cunoscută despre structura morfologică a tumorii și imunofenotipul celulelor tumorale (4).

Experiența Centrului Oncologic al Academiei de Științe Medicale a Federației Ruse denotă că imunofenotiparea în diagnosticul LNH este rațional de a o investiga pe material histologic din tumoare (13). Aceasta permite de a studia celulele limfomului în interrelații naturale cu celulele netumorale ale ganglionului limfatic, de a stabili caracterul de creștere a tumorii (nodular, difuz). Studiarea celulelor limfomului pe frotiu histologic la microscopia obișnuită permite de a aprecia componentele macrocelular și microcelular, ce nu întotdeauna e posibil în utilizarea citometriei de flux.

Cele expuse totalmente se referă și la LNH indolente care sunt de obicei microcelulare. Așadar microscopic se poate presupune că este vorba de limfoame indolente sau agresive. Însă este dificil de a numi varianta concretă a LNH indolente deoarece după cum a fost deja menționat citologic și histologic ele sunt foarte mult asemănătoare. Din această cauză studiile imunohistochimice în LNH indolente sunt obligatorii.

În prezent dispunem de unele criterii de identificare a variantelor LNH indolente pe care le vom analiza separat pentru fiecare variantă.

Limfomul limfocitar din B-celule mici figurează în Clasificarea OMS (2001) sub denumirea de leucemie limfocitară cronică / limfom limfocitar din limfocite mici. Majoritatea autorilor (5, 9, 11, 12, 13) consideră, că limfomul limfocitar din limfocite mici prezintă manifestarea tumorală extramedulară a leucemiei limfocitare cronice și că primar acest limfom afectează ganglionii limfatici dar nu măduva oaselor, însă frecvent și în scurt timp se include în proces și măduva oaselor cu pătrunderea celulelor limfoide tumorale în sângele periferic (leucemizare). La etapa de leucemizare tabloul hematologic al limfomului limfocitar este în multe aspecte analogic celui observat în leucemia limfocitară cronică. Probabil din această cauză frecvența reală a limfomului limfocitar rămâne necunoscută.

A.И. Воробьев și A.М.Кременецкая (8) menționează că pentru această variantă a LNH sunt caracteristice celulele leucolizei (așa numite umbre Botkin-Gumprecht) – nuclee semidistruse ale limfocitelor care se observă în frotiurile pregătite din sângele periferic. În alte tumori limfoide așa celule lipsesc. În preparatele histologice și în sângele periferic sunt prezente în număr diferit prolimfocite și celule mari numite paraimunoblaști. Pot fi și celule limfoide cu diferențiere plasmocitară.

Pentru confirmarea diagnosticului în această variantă importantă este pozitivă coexpresia CD5 și CD23.

În literatură nu am găsit studii comparative clinico-hematologice, citologice, histologice și imunohistochimice ale leucemiei limfocitare cronice cu afectarea primară a măduvei oaselor și limfomul limfocitar microcelular cu dezvoltare primară extramedulară. Nu se exclude că în urma acestor cercetări vor fi depistate deosebiri esențiale care vor influența diferențierea tratamentului.

Altă variantă a LNH indolente este prezentată de limfomul limfoplasmocitar, substratul morfologic al căruia îl constituie B-limfocitele cu diferențiere în celulele plasmocitare cu creștere difuză. În cazurile de afectare parțială a ganglionului limfatic afecțiunea se localizează parafolicular. În majoritatea cazurilor limfomul limfoplasmocitar corespunde bolii Waldenstrom. De menționat că și în alte variante de limfoame din limfocite mici se observă diferențierea plasmocelulară, care poate fi deosebită de limfomul limfoplasmocitar pe baza particularităților imunofenotipului.

Celulele tumorale au toate semnele de limfocite mature (CD19, CD20, CD22, CD79a). Pe membrana celulelor limfoplasmocitare lipsesc CD10, CD5, CD23, ce permite de efectuat diagnosticul diferențial cu leucemia limfocitară cronică, limfomul zonei mantalei, limfomul folicular. Caracteristică pentru limfomul limfoplasmocitar este expresia CD38.

Una din cele mai frecvente variante a LNH indolente este limfomul folicular. Conform unui număr semnificativ de studii internaționale limfomul folicular ocupă locul doi (22%) după frecvență în structura tuturor LNH. În structura LNH indolente de asemenea predomină limfomul folicular, care în SUA constituie 35% din toate LNH, 22% în lume și 70% din grupa limfoamelor periferice (8). Majoritatea pacienților cu limfoame foliculare sunt în vârstă avansată și la adresare sunt în stadii generalizate ale bolii. Mediana de supraviețuire este aproximativ de 8-10 ani.

Tabelul 2

#### Clasificarea OMS a limfomului folicular

Gradele limfomului folicular în funcție de numărul centroblaștilor	
<i>Gradul</i>	<i>Numărul de centroblaști</i>
Gradul I	0-5 centroblaști
Gradul II	6-15 centroblaști
Gradul III	> 15 centroblaști
IIIa	> 15 centroblaști, dar încă sunt prezente centrocite
IIIb	Centroblaștii formează câmpuri fără rămășiți de centrocite

Acest limfom prezintă o tumoare care se dezvoltă din celulele centrelor foliculare: centrocite – celule mici cu nucleu clivat și centroblaști – celule mari cu nucleu neclivat.

În funcție de proporția celulelor mari sunt specificate 3 tipuri (grade) citologice ale limfoamelor foliculare acceptate de OMS, care clinic sunt heterogene.

Această clasificare a limfomului folicular are semnificație clinică. Creșterea conținutului de centroblaști se asociază cu un prognostic nefavorabil.

De menționat că celulele limfomului folicular în dezvoltarea sa evoluează prin stadiile benigne și maligne, modificânduși morfologia. Peste 9-10 ani acest limfom se poate transforma în limfom agresiv, care în unele locuri păstrează caracter folicular, în alte nu se deosebește de B-limfom difuz macrocelular (8).

Celulele tumorale își păstrează capacitatea de a forma structuri foliculare (nodulare). Pe măsura progresării creșterii tumorale focarele foliculare se unesc unul cu altul formând câmpuri de creștere difuză. Sunt propuneri de apreciere a caracterului creșterii tumorale, reieșind din următoarele criterii: dacă numărul foliculelor tumorale depășesc 75% din suprafața ganglionului limfatic caracterul creșterii se consideră folicular, 25-75% - folicular și difuz, dacă foliculele ocupă mai puțin de 25% din suprafața ganglionului limfatic se apreciază o creștere predominant difuză (12).

Așadar limfomul folicular poate avea și caracter difuz de creștere. Cel mai frecvent limfomul folicular difuz se observă în cazurile de prezența celulelor mici cu nucleu clivat. Nu se exclude că creșterea difuză este rezultatul progresiei tumorale a limfomului folicular.

Conform investigațiilor complexe efectuate de Н.Н.Тупицын (13) caracterul creșterii limfoamelor foliculare din celule mici (I tip citologic) poate fi diferit. În 60% din cazuri celulele tumorale formează structuri nodulare. Nodulii, ca regulă, au granițe bine delimitate, se situează uniform pe secțiunea ganglionului limfatic. În 25,7% de cazuri creșterea tumorală este mixtă nodular-difuză. În 14,3% de cazuri celulele tumorale cresc difuz. Tendința de creștere difuză se consideră un semn nefavorabil (8).

De menționat, că criteriile imunomorfologice de diagnostic sunt importante pentru diagnosticul limfoamelor foliculare din celule mici și permit de a diferenția aceste limfoame de limfoamele din celulele zonei mantalei, leucemiei limfocitare cronice / limfomul limfocitar din limfocite mici și limfoamele din zona marginală.

Pentru limfomul folicular sunt pozitive CD19, CD20, CD22 – antigene nan B-celulare și CD10. lipsesc CD5, CD23, CD38.

Sunt relevante câteva aspecte cheie pentru diagnosticul limfomului folicular. În primul rând este vorba de diferențierea limfomului folicular de hiperplazia foliculară reactivă benignă. Un șir de semne morfologice au importanță în realizarea acestei diferențieri. În particular, densitatea mai joasă a foliculelor pe o unitate de suprafață, prezența polarității în cadrul foliculelor și absența tabloului monomorf în foliculele hiperplaziei reactive. Testele imunohistochemice sunt utile în deosebirea limfomului folicular de hiperplazia reactivă a foliculelor, absența CD10 în zonele interfoliculare, majoritatea din ele sunt în favoarea hiperplaziei reactive. Prezența clonalității este un semn util în favoarea diagnosticului limfomului folicular (5). În caz de hiperplazie foliculară se observă elemente limfoide de diferit grad de maturație cu forme tinere, mitoze în unele celule, prezența celulelor macrofagale cu semne de fagocitoză inclusiv în structurile foliculare (12,13).

Foliculele tumorale în limfoamele foliculare se depistează în toate zonele anatomice ale ganglionului limfatic. Foliculele au o formă analogică și aproximativ aceleași dimensiuni spre deosebire de procesele reactive în ganglionii limfatici. Foliculele tumorale sunt situate unul lângă altul deformându-se și unele din ele capătă o formă poligonală. În același timp printre foliculele în limfomul folicular aproape întotdeauna se poate evidenția T-zona care conține limfocite mici.

Foliculele tumorale nu sunt înconjurate de un strat din limfocite mici așa cum este zona a mantalei. Straturi clare concentrice din limfocite mici este un semn caracteristic pentru un proces hiperplastic. Centroblaștii și centrocitele formează un complex omogen de celule. Celulele

macrofagale din foliculul limfomului practic nu fagocitează, iar în procesele reactive ușor se depistează fagocitoza bucățelelor de nuclee distruse.

În grupa LNH indolente sunt incluse și limfoamele din celulele zonei marginale care se dezvoltă din B-limfocite din această zonă a foliculelor. Denumirea de „limfoame ale zonei marginale” pentru prima dată a fost folosită în Clasificarea REAL (1994). Ulterior în Clasificarea OMS (2001) au fost specificate 3 variante ale limfomului zonei marginale: limfoamele nodale ale zonei marginale cunoscute și ca limfoame monocitoide B-celulare, limfoamele marginale ale splinei, limfoamele extranodale de tipul MALT (mucosa associated lymphoid tissue) – limfomul țesutului limfoid asociat cu tunica mucoasă. Limfomul MALT este cea mai frecventă variantă (7,6%). Forma nodală constituie 1,8%, iar varianta splenică – 0,8%.

Limfoamele nodale ale zonei marginale se manifestă clinic cu simptome caracteristice pentru LNH indolente. Se depistează în vârsta avansată. Limfadenopatia locală sau generalizată sunt semne de adresare primară la medic. Simptomele de intoxicare generală se întâlnesc rar și starea generală a pacientului rămâne satisfăcătoare. Recidivează frecvent. Mediana de supraviețuire constituie aproximativ 5 ani. Rar se transformă în varianta B-macrocelulară difuză.

Celulele tumorale infiltrază zona marginală și centrele foliculelor. Se poate observa diferențierea plasmocitară și colonizarea foliculelor. Frecvența joasă a acestor limfoame nu a permis de a depista particularitățile clinico-hematologice și de a elabora o tactică de tratament mai adecvat.

Limfoamele din celulele zonei marginale ale splinei prezintă o localizare primară rar întâlnită. LNH din zona marginală a splinei se dezvoltă la persoanele de vârstă mai mare de 50 de ani. Simptomul principal al bolii este splenomegalia însoțită în unele cazuri de hipersplenism (anemie, trombocitopenie) și afectarea măduvei oaselor. Nu este caracteristică limfadenopatia periferică. Simptomele de intoxicare generală se manifestă rar. Afectarea măduvei oaselor cu leucocitoză este o confirmare a splenomegaliei de origine hematopoietică.

Una din metodele de tratament este splenectomia care diminuează citopenia, ameliorează calitatea vieții și reduce gradul de afectare a măduvei oaselor (uneori cu normalizare). Remisiunea după splenectomie ca regulă este îndelungată.

Limfomul nodal și cel splenic din celulele zonei marginale necesită diagnostic diferențial cu alte variante ale LNH indolente cum ar fi leucemia limfocitară cronică / limfomul limfocitar din celule mici, limfomul folicular gradul I, limfomul zonei mantalei, limfomul limfoplasmocitar.

Problema de diagnostic diferențial definitiv se rezolvă prin utilizarea metodelor imunohistochemice, care depistează expresia CD19, CD20, CD79a și absența expresiei CD5 și CD10. Absența CD5 permite de a exclude leucemia limfocitară cronică / limfomul limfocitar din celule mici și limfomul zonei mantalei. Absența expresiei CD10 permite de a exclude limfomul folicular.

S-a stabilit că limfoamele zonei marginale se dezvoltă și din celulele zonei marginale care se află în țesutul limfoid asociat cu tunica mucoaselor. Aceste limfoame se dezvoltă din celulele limfoide de dimensiuni mici și medii, care mai frecvent sunt în tractul gastrointestinal și alte localizări (glandele salivare, glanda tiroidă). Aceste tumori sunt numite MALT-limfoame sau MALT-oame. În țesutul epitelial celulele tumorale infiltrază epiteliul cu formarea în el a focarelor caracteristice limfoepiteliale.

Se consideră că pricina de bază de dezvoltare a MALT-limfomului constă în acumularea țesutului limfoid autoreactiv ca rezultat al unui proces autoimun sau inflamator cronic, de exemplu, a infecției *Helicobacter pylori* în stomac, sindromul Sjögren în glandele salivare, tiroidita Hashimoto în glanda tiroidă.

Celulele țesutului limfoid în aceste procese patologice devin genetic nestabile și capătă un șir de dereglări cromozomiale.

Pentru limfomul extranodal al zonei marginale a stomacului este tipic caracterul local de creștere, însă poate fi diseminare în ganglionii limfatici mezenteriali. În acest caz tabloul

histologic și imunofenotipul corespund așa numitului limfom B-celular monocitoid – subtip separat condiționat în Clasificarea REAL (1994) și în Clasificarea OMS (2001).

Limfomul din celulele zonei mantalei deși se dezvoltă din B-limfocite mature periferice și după caracteristica citologică a celulelor se aseamănă mult cu variantele LNH indolente, are o evoluție agresivă și este inclus în grupa LNH cu malignitate sporită. Acest limfom prezintă o patologie rar întâlnită. El constituie mai puțin de 10% din toate tumorile limfatice. Afectează preponderent persoanele de vârstă avansată, vârsta medie la stabilirea diagnosticului fiind de 60 de ani.

Tabloul clinic este variat. Boala poate fi generalizată sau cu afectarea preponderentă a ganglionilor limfatici sau a splinei. Poate fi cu localizare pur extranodală – în pleoape, tractul gastrointestinal, măduva oaselor.

Sunt evidențiate câteva variante morfologice – varianta clasică din celule cu nucleu clivat (centrocite), din celule limfoide mici, varianta blastoidă (macrocelulară) și pleomorfă. Forma de creștere a tumorii poate fi nodulară, nodular-difuză sau difuză.

Diversitatea clinică și morfologică presupune existența a diferitor forme și variante ale bolii (8).

În diagnosticul limfomului din celulele zonei mantalei o importanță deosebită o are imunofenotiparea. Celulele tumorale în acest limfom sunt cu expresia markerilor pan-B-celulari CD19, CD20, mai slab CD22. Caracteristică este expresia CD5. Lipsește expresia antigenelor CD10 și CD23 care permit de a diferenția acest limfom de limfomul folicular care este CD10-pozitiv și de leucemia limfocitară cronică / limfomul limfocitar din celule mici la care se depistează coexpresia CD5 și CD23.

### **Concluzii**

Reieșind din cele expuse se poate de menționat că LNH indolente timp îndelungat evoluează asimptomatic. În unele cazuri diagnosticul se stabilește ocazional, de obicei, în stadii generalizate.

Substratul morfologic al acestor limfoame este foarte asemănător – microcelular cu caracter difuz de creștere cu excepția limfomului folicular gradul I care poate avea și caracter nodular de creștere. Stabilirea diagnosticului de limfom în aceste cazuri nu prezintă dificultăți, însă identificarea variantei limfomului cu certitudine poate fi determinată prin utilizarea metodei imunohistochemice. În acest scop ar fi utile particularitățile clinice (localizarea focarului tumoral primar, caracterul de generalizare a procesului, frecvența afectării diferitor organe) și hematologice (afectarea măduvei oaselor, hemograma, tabloul histologic al măduvei oaselor) ale variantelor LNH indolente, însă astfel de studii lipsesc. Aceste date ar fi un criteriu pe baza căruia ar fi posibil de selectat mai rațional anticorpii monoclonali pentru confirmarea imunohistochemică a variantelor respective.

Este rațional de bazat pe logică dar nu pe studii izolate fără integrarea celor expuse. Paneele de anticorpi trebuie alcătuite pe baza diagnosticului presupus clinic, hematologic, histologic, deoarece după constatarea lui А.И. Воробьев și А.М.Кременецкая (8) metodele tehnologice avansate nu pot înlocui morfologia clasică, ele sunt auxiliare. Cu alte cuvinte trebuie argumentat de selectat consecutivitatea utilizării diverselor metode de diagnostic pentru a simplifica în unele cazuri complexul vast și costisitor de investigații ce va ușura implementarea în practica medicală Clasificarea OMS a tumorilor țesutului hematopoietic și limfatic.

### **Bibliografie**

1. Chan J.K.C. Tumors of the lymphoreticular system, including spleen and thymus // Diagnostic histopathology of tumors. vol.2/Fletcher C.D.M.(ed).-New York: Churchill Livingstone, 2000.- p.1099-1317.
2. Clinical evaluation of REAL-WHO-Classification. The non-Hodgkin's lymphoma classification Project // Blood. - 1997.- vol.89.- p.3909-3918.
3. Cristian Buske. Rituximab and non-Hodgkin's lymphoma. 2007, 96 p.

4. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. - New York: Churchill Livingstone, 2002.- XIV.- 673 p: ill.
5. Dogan A., Bagdi E., Munson P., Isaacson P.G. CD10 and BCL-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas // Am.J.surg.pathol.- 2000.- v.24.- p.846-852.
6. Harris N.I., Coupland S.E. et al. New approaches to lymphoma diagnosis // Hematology.- 2001.- vol.1.- p.194-220.
7. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H eds. WHO Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumours haematopoietic and lymphoid tissue: IARC, Press, 2001.- 352 p.
8. Атлас. Опухоли лимфатической системы. Под редакцией А.И. Воробьева и А.М.Кременецкой. Издательство Ньюдиамед. Москва. 2007.- с. 292.
9. Мазуров В.И., Криволапов Ю.А. Классификация лимфом. Морфология, иммунофенотип, молекулярная генетика неходжкинских лимфом // Практическая онкология.- 2004.- т.5.- №3.- с.169-175.
10. Поддубная И.В., Демина Е.А. Диагностическое и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом // Практическая онкология.- 2004.- т.5.- № 3.- с.176-184.
11. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы// Клиническая онкогематология (под редакцией профессора М.А.Волковой). Москва «Медицина».- 2007.- с.724-770.
12. Пробатова Н.А., Ковригина А.М. Морфология неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина // Клиническая онкогематология (под редакцией профессора М.А.Волковой). Москва «Медицина».- 2007.- с.319-337.
13. Тупицын Н.Н. Иммунодиагностика острых лейкозов и неходжкинских лимфом // Клиническая онкогематология (под редакцией профессора М.А.Волковой). Москва «Медицина».- 2007.- с.338-369.