

## Progresul în clasificarea limfoamelor non-Hodgkin

S. Buruiană, M. Robu\*, I. Iacovlev, I. Corcimaru, L. Musteață

Department of Hematology and Oncology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
30, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: +37322205573. E-mail: maria.robu@mail.md

Manuscript received February 18, 2011; revised June 04, 2011

### The Progress in Classification of non-Hodgkin's Lymphomas

We present the review of literature related to the classification of non-Hodgkin's lymphomas, which form the group of morphologically and biologically heterogeneous malignant disorders of lymphoid tissue. The conceptions about these lymphomas have repeatedly undergone changes depending on interpretation of the origin of cells, which constitute the morphological substrate of the tumor. As far as the new data about morphological, immunological and cytogenetic features of lymphoid cells has been accumulated, the classifications of non-Hodgkin's lymphomas have been elaborated with respect to histological types and subtypes, which are of clinical significance. The evolution and progress of classification of these tumors are analyzed in this article. The clearly outlined histological types of non-Hodgkin's lymphomas were stipulated on the basis of morphological, immunophenotyping, cytogenetic and clinical patterns in the last classification, adopted by World Health Organization in 2001. Those changed the approaches to the examination and differentiated treatment of patients with such pathology.

**Key words:** non-Hodgkin's lymphomas, classification, progress.

### Прогресс в классификации неходжкинских лимфом

Приведен литературный обзор по классификациям неходжкинских лимфом, представляющих собой группу злокачественных процессов лимфатической ткани неоднородных с точки зрения морфологии и биологии. Концепции об этих лимфомах неоднократно менялись в зависимости от интерпретации происхождения клеток, образующих морфологический субстрат опухоли. По мере накопления новых данных о морфологии лимфоидных клеток, об их иммунологических и цитогенетических особенностях, были разработаны классификации с отражением вариантов и подвариантов неходжкинских лимфом, имеющих клиническую значимость. В этой работе проанализирована эволюция и прогресс классификаций этих опухолей. В самой последней классификации неходжкинских лимфом, принятой ВОЗ в 2001 году, сформулированы хорошо очерченные варианты на основании характеристики морфологии, иммунофенотипирования, цитогенетики и клиники, изменивших подход к исследованию и дифференцированному лечению больных, страдающих этой патологией.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, классификация, прогресс.

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) includ un grup de procese maligne ale țesutului limfatic neomogene din punct de vedere morfologic și biologic. Ele prezintă una din cele mai răspândite malignități ale sistemului hematopoietic, ocupând un loc semnificativ și în structura tuturor tumorilor maligne. Din toate tumorile primar înregistrate anual, LNH constituie la bărbați 5%, iar la femei 4% [6]. Din numărul total de decese, cauzate de tumorile maligne, 5% îi revin LNH [6]. În anul 2001 în SUA, LNH a fost a patra cauză de deces în rândul tumorilor maligne la bărbați în vârstă aptă de muncă (20-39 de ani) [7]. Incidența LNH a crescut semnificativ în ultimii 40 de ani, îndeosebi în SUA, Europa și Australia. În SUA frecvența LNH a fost de 10,2 cazuri la 100000 populație în anul 1970 și a crescut până la 18,5 cazuri în anul 1990. Ea prelungește să crească și se presupune că spre anul 2025 LNH vor avea incidența similară cu cea a cancerului mamar, a colonului, plămânilor și pielii. Cauzele principale de creștere accelerată a morbidității LNH rămân necunoscute. Se presupune că mulți factori (schimbarea clasificărilor LNH, creșterea preciziei diagnosticului morfologic, utilizarea mai pe larg a metodelor imunohistochimice, modificarea principiilor de înregistrare a morbidității) au putut influența datele statistice, însă acești factori nu sunt suficienți pentru explicarea situației în întregime.

Mortalitatea LNH, de asemenea, a crescut la persoanele de vârstă avansată. Publicațiile recente denotă o supraviețuire de 5 ani numai la 55% dintre pacienți în SUA, la bolnavii depistați în anii 1992-1998. Acest indice în Europa, de asemenea, este jos și constituie numai 49%.

Din cele expuse rezultă că LNH prezintă o patologie frecventă, cu tendință sporită a morbidității. În același timp indicii de supraviețuire a bolnavilor de LNH sunt nesatisfăcători.

Concepțiile despre LNH s-au schimbat de multe ori, în funcție de interpretarea originii celulelor care formează substratul morfologic al tumorii, ceea ce a avut, ca urmare, și modificări în terminologia variantelor LNH.

Printre primele denumiri ale acestei patologii persistă termenul „limfosarcom”, propus de Virchow în anul 1863 [14] în descrierea maladiilor maligne ale ganglionilor limfatici. În anul 1928 Oberling [12] a folosit termenul „reticulosarcom” pentru denumirea uneia din tumorile oaselor care, după părerea lui, nu se deosebește de aceleași tumori ale ganglionilor limfatici. Ulterior au apărut multe publicații despre tumorile ganglionilor limfatici sub denumirea de reticulosarcom. Acest termen a început să fie folosit mult mai frecvent decât cel de limfosarcom. P. Ф. Штерн [17] a propus să nu se mai folosească denumirea de limfosarcom, deoarece ea și-a pierdut sensul histogenetic. Н. А. Краевский și coaut. [15] au ajuns

la concluzia că aceștia sunt termeni identici și au propus ca reticulosarcomul și limfosarcomul să fie incluse în grupul reticulozelor. Propunerile menționate au fost bazate pe concepția despre celula reticulară ca celulă de tulpină pentru celulele hematopoietice.

În același timp observările clinice au demonstrat că această patologie este foarte diversă și că utilizarea noțiunilor de „reticulosarcom” și „reticuloză” limitează posibilitățile de efectuare a corelărilor clinico-morfologice.

Printre primele clasificări care au permis explicarea particularităților evoluției clinice a LNH poate fi menționată cea elaborată în anul 1966 de Rappaport [13]. El a numit tumorile țesutului limfatic „limfoame maligne”, termen propus în anul 1883 de Billroth [2], recunoscut și utilizat în prezent de toți hematologii. Limfoamele maligne includ boala Hodgkin (în prezent limfomul Hodgkin) și limfoamele non-Hodgkin (LNH). Clasificarea propusă de Rappaport [13] s-a bazat pe principiile morfologice. Variantele LNH au fost elaborate în funcție de substratul celular al tumorii, gradul de diferențiere a celulelor tumorale și forma de creștere (nodulară sau difuză). Semnificația clinică a clasificării Rappaport [13], care include variantele limfocitară înalt diferențiată, limfocitară puțin diferențiată, histiocitară, mixtă limfocitară - histiocitară, nediferențiată pleomorfă și limfomul Burkitt, a fost confirmată prin examinări comparative clinico-morfologice. S-a constatat că prognosticul LNH depinde de componența celulară și caracterul de creștere a celulelor – difuz sau nodular. La bolnavii cu același substrat celular supraviețuirea este mai înaltă în caz de creștere nodulară.

Însă clasificarea Rappaport [13] conține unele noțiuni controversate. De exemplu, se identifică noțiunile „reticulosarcom” și „sarcom histiocitar”, pe când conform teoriei moderne a hemopoiezei [18], celulele reticulare sunt stromale, iar histiocitele aparțin rândului monocitar al hemopoiezei. Din această cauză nu este rațional de a include în această clasificare varianta mixtă limfocitară – histiocitară.

O mare importanță în perfecționarea clasificărilor LNH au avut datele despre corelațiile dintre schimbările morfologice în ganglionul limfatic și funcția imunologică a elementelor lui celulare. O însemnătate deosebită în acest aspect au avut investigațiile lui Lukes și Collins [9], care au demonstrat că multe semne morfologice ale celulelor limfatice reflectă diferite etape ale fenomenului de blasttransformare a limfocitelor. Lukes și Collins [9] au constatat că blasttransformarea B-limfocitelor are loc în centrele germinative ale foliculilor ganglionilor limfatici. Conform datelor acestor autori, B-limfocitele mici, provenite din măduva oaselor și situate lângă foliculi, sub influența celulelor perifoliculare dendritice, purtătoare de antigene, se mișcă spre centrul foliculului. Concomitent cu aceasta, nucleul limfocitului mic se clivează și se formează așa-numitele celule mici clivate (small cleaved cells) care, mărindu-se în dimensiuni, se transformă în celule mari cu nucleu clivat (large cleaved cells). Citoplasma acestor celule este îngustă. În stadiul următor nucleul capătă o formă rotundă sau puțin ovală, apar nucleoli, citoplasma devine mai pronunțată și pironinofilă (celule mici neclivate). Aceste ce-

lule continuă să se mărească și ating dimensiunea de 4 și mai mult, comparativ cu limfocitul mic primar și se numesc celule mari cu nucleu neclivat, în care nucleolii se văd clar. 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 B-celule sau să se transforme în B-limfocit mic, celule plasmocitare. T-limfocitele mici, de asemenea, sunt supuse blasttransformării, dar ultima are loc în țesutul interfolicular și fără stadiul de clivare a nucleului.

Conform datelor lui Lukes și Collins, LNH se dezvoltă din celule limfatice de diferite etape de blasttransformare a B- și T-limfocitelor în urma blocului transformărilor, la nivelul uneia dintre celule (limfocitul mic, celulele mici și mari clivate, celulele mici și mari neclivate, imunoblastul, celula limfoplasmocitară). Oricare din celulele enumerate poate deveni substratul morfologic al tumorii, din care se formează una din variantele LNH. Ținând cont de principiul morfofuncțional și de particularitățile imunologice ale limfocitelor, Lukes și Collins au propus o clasificare proprie a LNH. Conform acestei clasificări LNH pot fi B-limfocitare, T-limfocitare și histiocitare. Este separat și grupul de limfoame neclasificabile, care include procesele tumorale asemănătoare cu limfomul, însă din cauze tehnice semnele lor citologice sunt discutabile și ele nu pot fi cu exactitate incluse în grupul celorlalte tipuri de limfoame. Majoritatea LNH, conform datelor acestor autori, sunt de origine B-celulară. Ulterior autorii au ajuns la concluzia că limfoamele numite inițial histiocitare sunt tot de origine limfatică [3].

Concepția lui Lukes și Collins despre patogenia LNH este apropiată principiilor prezentate în lucrările lui Lennert, care a ajuns la concluzia că centrele foliculare constau din două tipuri de celule – herminoblaști și herminocite, care se deosebesc prin structura nucleului și caracterul citoplasmei. Autorul menționează că herminoblaștii și herminocitele sunt celule limfoide care prezintă limfocite transformate. Celulele tumorale în limfoamele foliculare se dezvoltă din herminoblaști și herminocite, numite de Lennert ulterior centroblaști și centrocite.

Prin efectuarea cercetărilor citologice, histologice, citochimice, imunologice Lennert și coaut. [8], ca și Lukes și Collins au dovedit originea B-celulară a LNH în majoritatea cazurilor. Recunoașterea faptului că majoritatea LNH se dezvoltă din celulele centrelor foliculare și că aceste tumori pot fi foliculare și difuze, a contribuit la elaborarea clasificărilor LNH și, de asemenea, a permis conștientizarea mai profundă a variantelor morfologice ale LNH.

Toate clasificările LNH, elaborate după cea a lui Rappaport [13] reies din datele expuse mai sus și sunt create conform unui principiu comun. Denumirea diferită a celulelor limfoide la diferite stadii de blasttransformare a dus la numirea diferită a variantelor LNH și, de fapt, la o deosebire terminologică formală a variantelor în clasificările LNH.

Clasificarea lui Lennert [8] este foarte convingătoare în acest sens. Conform acestei clasificări LNH, pe baza evoluției clinice și a prognosticului, sunt divizate în limfoame cu grad jos și grad înalt de malignitate. Pri-

mele includ variantele limfocitară (leucemie limfocitară cronică), limfoplasmocitară (imunocitară), centrocitară și centroblastică – centrocitară, grupul al doilea include variantele centroblastică, limfoblastică (tip Burkitt și nucleu convolut), imunoblastică și neclasificabilă. Celulele mici și mari clivate ale centrelor foliculilor în clasificarea lui Lennert sunt numite centrocite, iar cele mici și mari neclivate – centroblaști. Dacă vom compara, luând în considerație aceste sinonime, clasificarea lui Lennert cu cea a lui Lukes și Collins, devine clar că variantele principale ale LNH sunt similare. Corespunderea acestor două clasificări ale LNH confirmă faptul că deosebiriile dintre ele sunt minime.

În Clasificarea Britanică [1] și Clasificarea lui Dorfman [5] variantele morfologice de bază corespund cu variantele autorilor precedenți. Denumirea limfoamelor în aceste două clasificări nu este așa de reușită. De exemplu, ele conțin varianta de celule limfoide mari care poate include limfoame din celule mari clivate și mari neclivate, precum și din imunoblaști. În Clasificarea Britanică [1] limfomul din celule cu nucleu convolut este numit limfom mediastinal, deși această variantă nu întotdeauna este asociată cu afectarea ganglionilor limfatici mediastinali [10]. Tot în această Clasificare nu sunt incluse sindromul Sezary și *mycosis fungoides*, deși ele provin din T-limfocite. Sindromul Sezary și limfomul imunoblastic nu sunt separate nici în Clasificarea lui Dorfman [5].

Organizația Mondială a Sănătății în anul 1976 a publicat „Clasificarea internațională histologică și citologică a maladiilor tumorale ale țesuturilor hematopoietic și limfatic”, în care LNH sunt incluse în compartimentul „Tumori”. Este utilizat termenul limfosarcom care include procesele maligne dezvoltate din celule limfoide.

LNH în această clasificare includ:

A. Limfosarcoame:

1. Limfosarcom nodular. 2. Limfosarcom difuz: a) limfocitar; b) limfoplasmocitar; c) prolimfocitar; d) limfoblastic; e) imunoblastic, f) tumora Burkitt.

B. *Mycosis fungoides*.

C. Plasmocitom.

D. Reticulosarcom.

E. Limfoame maligne neclasificabile.

Pentru denumirea variantelor limfosarcomului în această Clasificare este utilizată terminologia hematologică - limfoblast, prolimfocit, limfocit. De menționat, că noțiunea de limfoblast, prolimfocit etc. în Clasificarea OMS (1976) nu corespunde stadiilor de maturizare a celulelor limfoide, dar se au în vedere etapele de blasttransformare a celulelor limfoide. Vorbind de prolimfocite și limfoblaști în cazul de LNH, trebuie să constatăm că acești termeni definesc celulele care se deosebesc de prolimfocitele și limfoblaștii, reflectați în schema hemopoiezei morfologice. Drept confirmare a celor expuse mai sus, poate servi termenul de prolimfocit care include nu numai prolimfocitele cu nucleu rotund, dar și celulele mici și mari cu nucleu clivat din centrele foliculilor, care după structura lor nu se includ în noțiunea hematologică de prolimfocit. Reieșind din cele expuse, trebuie de conștientizat faptul că, deși în Clasificarea OMS (1976) este folosită nomenclatura

hematologică a celulelor, ea prevede morfologia celulelor în corespundere cu etapele de blasttransformare.

În Clasificarea OMS (1976) *mycosis fungoides*, plasmocitomul și limfoamele neclasificabile formează grupuri separate, deși ele se dezvoltă din celule limfoide și, prin urmare, trebuie incluse în componența limfosarcoamelor. Este păstrată denumirea de „reticulosarcom” pentru tumorile dezvoltate din histiocite și celule reticulare ceea ce histogenetic nu este argumentat.

Clasificarea OMS (1976), care reflectă concepțiile despre calitățile funcționale ale limfocitelor și blasttransformarea lor în organe limfatice, nu trebuie contrapusă celorlalte clasificări, nici celei a lui Lennert, tot așa cum Clasificarea lui Lennert nu poate fi considerată principial diferită de Clasificarea OMS. În ambele clasificări deosebim limfoame limfocitare, limfoblastice, limfoplasmocitare și neclasificabile. Analogul limfomului centrocitar în Clasificarea OMS este limfosarcomul prolimfocitar din celule clivate mici și mari, iar analogul centroblaștilor – varianta limfoblastică.

Clasificarea OMS (1976) a fost acceptată în multe țări și a fost aplicată până nu demult.

Analiza clasificărilor menționate ne convinge de faptul că clasificările LNH, apărute după cea a lui Rappaport [13], se bazează pe o concepție unică despre patogenia acestor tumori, care apar ca rezultat al blocadei unei etape de blasttransformare a limfocitelor. Dar aceasta nu înseamnă că problema clasificării LNH a fost hotărâtă definitiv. Apar până în prezent întrebări discutabile.

După propunerea de către OMS a clasificării LNH (1976), timp de mai mult de 10 ani, în diferite țări au fost utilizate alte clasificări ceea ce crează dificultăți în efectuarea analizei comparative a clasificărilor existente.

Institutul Național al Cancerului (SUA, 1982) [11] a efectuat cercetări multiple care au dus la depășirea contrazicerilor referitoare la clasificările LNH. Pe baza analizei morfologice a preparatelor histologice de la 1153 de bolnavi primari de LNH de către grupul specialiștilor experți (Dorfman, Henry, Lennert, Lukes, O’Conor, Rappaport) a fost stabilită comparabilitatea variantelor LNH cu cele șase clasificări ale LNH mai frecvent utilizate. Tot pe baza acestor cercetări a fost propusă „Formula de lucru a limfoamelor non-Hodgkin pentru utilizare în clinică”, care în literatura de specialitate se numește prescurtat „Working Formulation” (WF). Importanță în această clasificare a fost propunerea de a deosebi trei grupuri de LNH cu menționarea gradului de malignitate – jos, intermediar, înalt.

LNH cu grad jos de malignitate includ variantele: din limfocite mici, foliculară din celule mici clivate, mixtă din celule mici și mari clivate. Grupul LNH cu grad intermediar de malignitate include limfoamele: folicular din celule mari, difuz din celule mari clivate și neclivate. Variantele imunoblastică, limfoblastică și limfomul Burkitt sunt incluse în LNH cu grad înalt de malignitate.

Deoarece WF se bazează mai mult pe morfologie, această formulare nu a cuprins spectrul complex al LNH, excluzând importante subtipuri, cum ar fi limfomul din celulele din zona mantalei, din zona marginală, limfoamele T/NK.

Datorită cunoașterii tot mai profunde a proceselor de diferențiere a limfocitelor au fost obținute mari succese în studierea aspectelor biologice ale LNH. Aceste date au contribuit la perfecționarea clasificării LNH și la ameliorarea calității tratamentului LNH. De menționat, că diferite tipuri de limfoame sunt de diferită origine și se deosebesc considerabil prin evoluția clinică și prognostic.

În anul 1994 Grupul Internațional pentru Studiarea Limfoamelor a publicat o clasificare nouă a LNH, cunoscută sub numele de clasificarea REAL (A Revise European-American Clasification of Lymphoid Neoplasms – REAL). După publicarea în anul 1982 a WF s-a acumulat multă informație nouă, au fost propuse noi variante ale LNH, noi corective ale variantelor deja descrise. În afară de aceasta în clasificările recunoscute în Europa și SUA, de asemenea și în WF, unele și aceleași variante ale LNH aveau diferite denumiri, iar uneori și diferite criterii de diagnostic.

Autorii Clasificării REAL au considerat că este rațional de formulat variantele bine conturate pe baza caracteristicilor morfologice, de imunofenotipare, citogenetice și clinice.

Conform Clasificării REAL toate limfoamele au fost stratificate în două categorii principale: B- și T-celulare, fiecare dintre ele, la rândul lor, fiind din celule predecesoare și tumori din celule periferice. Pentru definirea lor sunt utilizați termeni, care reflectă localizarea în țesutul limfatic, proprietățile citologice și funcția în răspunsul imun.

În clasificarea REAL, de rând cu limfoamele, sunt incluse și leucemiile din celulele limfatice. Aceasta se explică prin aceea că nu întotdeauna aceste tumori pot fi diferențiate între ele, reieșind din afectarea măduvei oaselor cu leucemizare în limfoame și posibilitatea locală tumorală în leucemii.

Un progres semnificativ care ține de clasificarea REAL constă în posibilitățile imunologice de a deosebi tumorile din celulele B-mature. Aceste procese limfoproliferative sunt: leucemia limfocitară cronică, limfomul limfocitar, prolimfocitar, limfoamele din celulele zonei mantalei și zonei marginale.

După publicare, clasificarea REAL a trecut o aprobare serioasă. Rezultatele au fost destul de accesibile și după recunoașterea oficială de către OMS în anul 2001, a fost acceptată pentru utilizare clinică [4].

#### **Clasificarea tumorilor țesutului limfoid (OMS, 2001)**

##### **Tumori ale precursorului limfocitului B:**

Leucemie acută limfoblastică cu precursor B.  
Limfom limfoblastic cu precursor B.

##### **Tumori ale limfocitului B matur (periferic):**

Leucemie limfocitară cronică.  
Limfom limfocitic cu celulă mică.  
Leucemie prolimfocitară cu celula B.  
Limfom limfoplasmocitic.  
Limfom splenic cu celula B din zona marginală (± limfocite vilozăse).  
Leucemie cu celulă păroasă.  
Mielom/plasmocitom.  
Limfom extraganglionar cu celula B, din zona marginală tip MALT.

Limfom ganglionar cu celula B din zona marginală (± celula B monocitoidă).

Limfom folicular.

Limfom al celulelor mantalei.

Limfom difuz cu celula mare B.

Limfom mediastinal cu celula mare B.

Limfom primar al seroaselor.

Limfom Burkitt/leucemie cu celule Burkitt.

##### **Proliferarea celulelor B cu posibilitate de transformare tumorală:**

Granulematoză limfomatoidă.

Deregări limfoproliferative polimorfe post-transplant.

##### **Tumori ale celulelor T și NK cu precursor T:**

Leucemie acută limfoblastică cu precursor T.

Limfom limfoblastic cu precursor T.

##### **Tumori ale celulei T și NK mature (periferice):**

Leucemie prolimfocitară T.

Limfom limfocitar cu celulă T mare granulară.

Leucemie/limfom cu celula T a adultului ATLL.

Leucemie agresivă cu celula NK.

Limfom extraganglionar, tip nazal, cu celulă T/NK.

Limfom tip enteropatie cu celula T.

Limfom hepatosplenic cu celula T gamma delta.

Limfom tip paniculită subcutanată cu celula T.

*Mycosis fungoides*/Sindrom Sezary.

Limfom primar cutanat anaplazic cu celula mare T sau celula nulă.

Limfom cu celula T periferică.

Limfom anaplazic cu celulă mare T/nulă cu determinare primar sistemică.

Limfom angioimunoblastic cu celula T.

Pentru clasificarea exactă a LNH și stabilirea diagnosticului este necesară utilizarea unui algoritm complex de investigații, care ar include examinare morfologică, imunologică, citogenetică.

Clasificarea OMS din anul 2001 [4] nu conține forme noi nosologice, comparativ cu Clasificarea REAL. Lista tumorilor limfoide în ambele clasificări practic coincide. În același timp câteva unități nosologice rar întâlnite, care în Clasificarea REAL se considerau ca forme temporare (provizorii), în Clasificarea OMS sunt înscrise în cele permanente. Ele sunt următoarele: din rândul tumorilor T-celulare – limfomul T-celular al ficatului și splinei și limfomul T-celular de tip paniculită subcutanată, din grupul limfoamelor B-celulare – limfomul din celule ale zonei marginale a ganglionilor limfatici. În afară de aceasta câteva boli, considerate în Clasificarea REAL ca forme nosologice comune, în Clasificarea OMS sunt separate. De exemplu, în Clasificarea OMS, leucemia prolimfocitară și tumorile din limfocite mici, plasmocitomul și mielomul multiplu, sindromul Sezary și *mycosis fungoides* se consideră separate. În prezent variantele LNH se stabilesc în corespundere cu Clasificarea OMS din anul 2001. La formularea ei pe baza Clasificării REAL s-a ținut cont de toate datele cunoscute până în prezent despre biologia tumorilor limfoide.

În Clasificarea OMS [4], în compartimentul limfoamelor au fost utilizate principiile de bază de clasificare, cu mici modificări, și sistematizarea tumorilor acceptate în clasificarea REAL [16]. La elaborarea variantelor LNH s-au luat în considerație nu numai particularitățile morfologice, dar și manifestările clinice, imunofenotipul celulelor tumorale, anomaliile genetice. Fără exagerare putem afirma că principalul în clasificarea contemporană a LNH constă în aplicarea principiului compartiiilor morfoimunologice. În baza acestui principiu, LNH sunt divizate în tumori din celulele predecesoare și tumori din celulele cu fenotipul elementelor limfoide din organele periferice ale sistemului imun (celule mature). Ultimele constituie majoritatea limfoamelor. Fiecare limfom din aceste două categorii sunt B- și T-celulare.

În Clasificările amintite au suferit modificări esențiale, îndeosebi, LNH indolente. Acest grup de limfoame a fost completat cu limfoame din celulele zonei mantalei, limfoame din zona marginală, limfoame foliculare gradul I și gradul II, limfoame din limfocite mici și prolimfocite. Până la evidențierea acestor forme morfologice ele toate erau interpretate ca limfoame prolimfocitare, deoarece celulele care formează substratul morfologic al acestor variante, la studierea lor microscopică nu diferă esențial. Probabil prin aceasta se poate explica diversitatea clinică și hematologică a așa numitelor limfoame prolimfocitare. De menționat că atât variantele prolimfocitare în sensul adevărat al denumirii, cât și subtipurile descrise mai sus, sunt puțin studiate. Din această cauză LNH indolente nu sunt studiate pe deplin nici din punct de vedere clinic, nici hematologic.

### Bibliografie

1. Bennet MH, Furrer-Brown C, Henry K, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*. 1974;2:405-406.
2. Billroth Th. *Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie*. Berlin, 1883;643-647.
3. Braylan RC, Jaffe ES, Berard CW. Malignant lymphomas: current classification and new observation. *Pathol. Ann*. 1975;10:213-270.
4. Diebold J. The WHO classification of malignant lymphomas. *Exp. Oncol*. 2001;23:101.
5. Dorfman RF. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*. 1974;1:1295-1296.
6. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 2000. *C.A. Cancer j. Clin*. 2000;50:7-33.
7. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics 2004. *C.A. Cancer j. Clin*. 2004;54:8-29.
8. Lennert K, Mohry M, Stein H, et al. The histopathology of malignant lymphomas. *Brit. J. Haematology*. 1975;31(suppl.):193-203.
9. Lukes RJ, Collins RD. New observations of follicular lymphoma. *Gann. Monograph of Cancer Research*. 1973;15:209-215.
10. Nathwani BN, Kim H, Rappaport H. Malignant lymphoma, lymphoblastic. *Cancer*. 1976;38:964-983.
11. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation of clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma National classification project. *Cancer*. 1982;49:2112-2135.
12. Oberling Ch. Des reticulosarcomes et les reticuloendotheliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing). *Bull. Acc. Franc. Cancer*. 1928;17:258-297.
13. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology sect.3. Fascicle S. Washington: DC Armed Forces Institute of Pathology. 1966;97-161.
14. Virchow R. *Die krankheiten Geschwiilte*. Berlin, 1864-1865;21:728-738.
15. Краевский НА, Неменова НМ, Хохлова МП. Ретикулосаркома (ретикулосаркоматоз). *Патологическая анатомия и вопросы патогенеза лейкозов*. М.: Медицина, 1965;239-245.
16. Пробатова НА, Тупицин НН, Флейшман ЕВ. Основные принципы и диагностические критерии пересмотра Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей (Т-клеточные лимфомы, болезнь Ходжкина). *Арх. патол.* 1998;4:61-70.
17. Штерн РД. О ретикулосаркоме. *Арх. патол.* 1970;6:9-24.
18. Чертков ИЛ, Воробьев АИ. Современная схема кроветворения. *Пробл. гематол. и перелив. крови*. 1973;10:3-14.

