

DIAGNOSTICUL LIMFOAMELOR MALIGNE NON-HODGKIN LA COPIL

Diagnosis of Childhood Non-Hodgkin Lymphoma

Dr. Adriana Sărsan, Prof. Dr. Constantin Arion
Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni

REZUMAT

LMNH la copil reprezintă un grup heterogen de tumori al căror tablou clinic este foarte variat, în funcție de caracteristicile histologice și imunofenotipice, de stadiul (extensia) bolii și de localizarea primară a formațiunii. În momentul în care se suspicionează diagnosticul de LMNH la copil, trebuie făcută o evaluare completă și rapidă. Studiile imunologice și citogenetice au rol în precizarea lineageului și a celulei de origine a tumorii. Sunt utilizate, de asemenea, tehnici de biologie moleculară. Testele imagistice sunt esențiale pentru precizarea extensiei bolii (stadializare) și nu trebuie să întârzie inițierea chimioterapiei, având în vedere faptul că LMNH la copil reprezintă una din tumorile umane cu cel mai rapid ritm de creștere. Metoda PET este foarte utilă în depistarea zonelor oculte invadate tumoral. Cel mai folosit sistem de stadializare este Sistemul St' Jude Children's Research Hospital, cu implicații prognostice și terapeutice.

Cuvinte cheie: limfom malign non-Hodgkin la copil; corelații histopatologice, imunofenotipice, clinice și citogenetice; teste imagistice PET; sisteme de stadializare.

ABSTRACT

In children, non-Hodgkin lymphoma manifests as a heterogeneous group of tumors. The clinical presentation correlates strongly with the tumor's immunophenotype and histologic features. When a child is suspected of having non-Hodgkin lymphoma, the evaluation needs to proceed speedily and systematically. Immunophenotypic and cytogenetic studies will help identify the lineage and progeny of the tumor. Molecular diagnostic techniques are increasingly being used to aid in diagnosis. Imaging studies are essential to document the extent of disease involvement and they should not delay the onset of chemotherapy, as childhood non-Hodgkin lymphoma is one of the most rapidly proliferating tumor types in humans. PET scans have been useful in detecting metabolic activity in otherwise occult sites of tumor involvement. The most widely used staging system is the system reported by St. Jude Children's Research Hospital, with therapeutic and prognostic implications.

Keywords: childhood Non-Hodgkin Lymphoma; correlation of histopathologic subgroup, immunophenotype, clinical features and cytogenetics; PET scans; staging systems.

LMNH la copil reprezintă un grup eterogen de tumori al căror tablou clinic este foarte variat, în funcție de caracteristicile histologice și imunofenotipice, de stadiul (extensia) bolii și de localizarea primară a formațiunii.

Cel mai adesea, LMNH la copii apare primar în sedii extraganglionare, implicând mediastinul (26% dintre cazuri), abdomenul (31% dintre cazuri) sau regiunea craniocervicală (29% dintre cazuri).

Tabloul clinic al LMNH la copil variază în funcție de localizarea și stadiul bolii, iar acestea, la rândul lor, se corelează cu tipul histopatologic și imunofenotipul tumorii, după cum urmează:

- Limfomul limfoblastic cu celula T se prezintă deseori ca tumoră intratoracică (masă localizată în mediastinul anterior), cu debut în adolescență și afectând preponderent sexul masculin. Tabloul clinic se exprimă prin dispnee, durere toracică, disfație, pleurezie sau sindrom de venă

cavă superioară. Aproximativ 80% dintre pacienți prezintă la diagnostic adenopatii cervicale sau axilare. Dacă există compresie traheală marcată, trebuie evitată sedarea accentuată. Diseminează precoce, la nivelul măduvei osoase, cu evoluție spre o fază leucemică, de nedistins de LAL-L1 cu celule T. Diseminările meningiene, testiculare, osoase sau cutanate nu sunt neobișnuite. Poate apărea și invadarea SNC. Pot fi afectate ficatul și splina, deși afectarea primară este rară;

- Limfomul limfoblastic derivat din precursorii celulelor B (cu fenotip LAL tipul „comun”) are deseori localizare cutanată și este întâlnit mai frecvent la copiii mici. Un număr mic de cazuri de limfoame non-T pot avea limfadenopatii periferice, afectare osoasă izolată sau cutanată, de obicei fără masă mediastinală;
- Limfomul cu celule mici non-clivate se prezintă ca tumoră abdominală în 80% dintre cazurile din

SUA, manifestările clinice cuprinzând durere sau distensie abdominală, semne de obstrucție intestinală, modificarea „obiceiurilor“ tranzitului intestinal, sângerări la acest nivel sau, mai rar, perforație intestinală. Diseminarea medulară este posibilă (aspect caracteristic de LAL-L3). Alte localizări pot fi la nivelul SNC și al ganglionilor periferici. Afectarea maxilarului apare la mai puțin de 20% dintre cazurile din SUA, comparativ cu cele 70% dintre cazurile de tineri din Africa Ecuatorială;

- Limfoamele cu celule mari pot avea localizări diferite: abdominale, mediastinale, extraganglionare (piele, os, țesut moale). Diseminarea la nivelul măduvei osoase este mai puțin întâlnită față de celelalte subtipuri histologice de LMNH. Afectarea SNC este rară. Manifestările clinice și modalitățile evolutive diferite sunt astfel puțin predictibile.

În afara simptomatologiei determinate de creșterea limfoamelor la un anumit nivel, pot apărea, mai rar, **manifestări sistemice**, precum febră nejustificată ($>38^{\circ}\text{C}$), transpirațiile profuze și scăderea ponderală (cu $>10\%$ din greutatea normală în ultimele 6 luni).

Diagnosticul pozitiv se stabilește coroborând datele clinice, rezultatele explorărilor hematologice, biochimice, imagistice și histopatologice.

EXAMENE HEMATOLOGICE

- **Hemograma** completă cu formula leucocitară și numărarea trombocitelor: pentru evidențierea posibilei invadări medulare și necesitatea unor transfuzii;
- **Examenul măduvei osoase** (aspirat și biopsie medulară în ambele creste iliace):
 - Biopsia este necesară pentru a evidenția invazia măduvei osoase la pacienții cu LMNH.
 - În cazul unui procent de $>25\%$ blasti în măduva osoasă se consideră diagnosticul de LAL (fig. 1, fig. 2, fig. 3, fig. 4 – aspecte ale frotiului de aspirat medular, aparținând copiilor din lotul studiat, efectuate în Laboratorul de Hematologie Pediatrică – Institutul Clinic Fundeni). Un procent mai mic în măduva osoasă în cazul LMNH corespunde stadiului IV al bolii.
 - Metoda PCR (*polymerase chain reaction*) este folosită pentru a depista și monitoriza BMR (boala mimimă reziduală) în măduva osoasă. Măsurarea BMR post-terapie de inducție permite evaluarea cât mai corectă a eficienței terapeutice și/sau a atitudinii ulterioare.

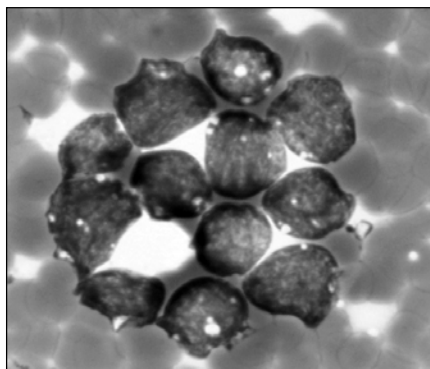


Figura 1

Proliferare monomorfă de celule intermediare, contur regulat, nucleu rotund, cromatină grosolană, 2-5 nucleoli marginali, citoplasmă relativ abundentă, bazofilă, numeroase vacuole de lipide neutre. MGG x 1000

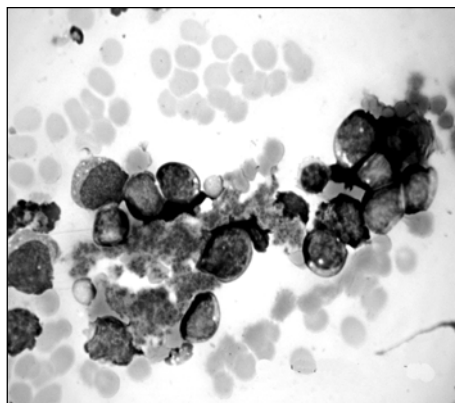


Figura 2

Invazie medulară relativ monomorfă de celule blastice cu talie mică, raport nucleu/citoplasmă crescut, nucleu cu formă regulată, rareori nucleoli vizibili. MGG x 1000

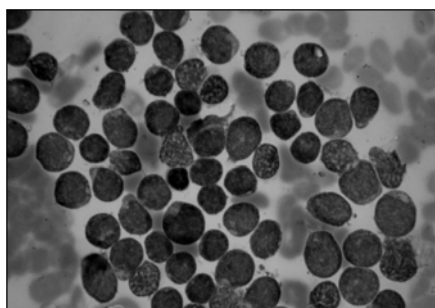


Figura 3

Celule blastice cu talie medie, nucleu uneori cu idențații sau replieri, cromatină mai puțin grosolană, nucleoli vizibili de dimensiuni și număr variabile, citoplasmă mai abundentă. MGG x 1000

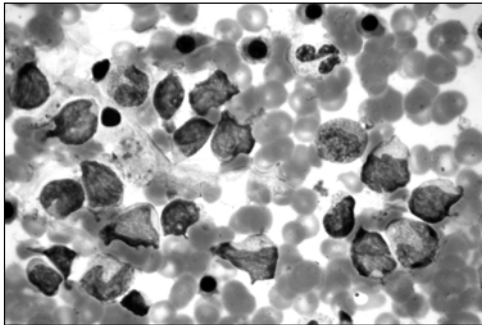


Figura 4
Invazie medulară de celule mari blastice limfoide, cu nuclei de formă neregulată, prezentând replieri și răsuciri. MGG X 1000

EXAMENELE DE LABORATOR

Timpul de protrombină (PT), timpul de tromboplastină parțial activată (APTT), fibrinogenul și prezența D-Dimerilor: utili dacă pacientul prezintă tablou clinic de sepsis sau este febril, în vederea diagnosticării coagulării intravasculare diseminate care poate necesita terapie specifică imediată.

Hemocultura și urocultura: dacă bolnavul este febril și mai ales neutropenic. În anumite cazuri se poate recolta exsudat faringian.

Electrolitiții sanguini, ureea, creatinina, acidul uric, LDH (lactic dehidrogenaza), bilirubina, proteine totale, albumina, AST (aspartat aminotransferaza), ALT (alanil aminotransferaza), calciu, fosfor și magneziu serice: pentru evaluarea funcției renale și hepatice, și monitorizarea sindromului de liză tumorală, mai ales la copiii cu tumori masive (sindromul de liză tumorală poate fi exacerbă la inițierea chimioterapiei citostatice). Nivelul LDH în momentul diagnosticului are semnificație prognostică, valorile crescute corelându-se cu mărimea țesutului tumoral și cu prognosticul la copiii cu LMNH cu celule mici non-clivate.

Opțional poate fi determinat nivelul: lactaților serici, IL-2-R seric (niveluri crescute corelându-se cu mărimea țesutului tumoral și cu prognosticul la copiii cu LMNH cu celule mici non-clivate).

EXAMENE IMAGISTICE

Radiografia toracică (în incidența antero-posterioară și laterală): poate evidenția prezența unei mase mediastinale și/sau adenopatii, evaluează căile respiratorii și exclude leziunile parenchimului pulmonar sau pneumonia asociată (Fig. 5).

Ecografia abdominală: permite vizualizarea abdomenului (incluzând ficatul, splina, rinichii) și a pelvisului. Este o tehnică neinvazivă și neiradiantă.

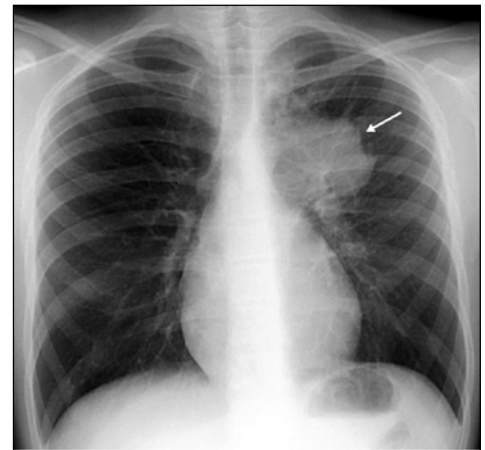


Figura 5
Masă tumorală hilară stângă, contururi policiclice, fără opacități sistematizate intraparenchimatoase.

Datorită particularităților anatomice ale copilului care prezintă o mică cantitate de grăsime intraabdominală, examinarea ecografică poate reprezenta metoda de elecție pentru evidențierea tumorii. De asemenea, poate fi utilă pentru: a diferenția tumora de intestin, a evalua dimensiunile renale și ale tractului urinar înainte de inițierea chimioterapiei (anticiparea excreției prelungite și toxicitatea extremă), identificarea metastazelor la nivel testicular, atunci când simptomatologia este sugestivă.

Tomografia computerizată/Rezonanța magnetică nucleară:

- *La nivel toracic:* se realizează dacă pacientul este stabil pentru a suporta un anumit grad de compresie traheală. Este indicată dacă există suspiciunea unei localizări mediastinale sau radiografia toracică prezintă elemente patologice.
- *La nivel abdominal și pelvis* (fig. 6, fig. 7)
- *La nivel craniocervical:* exclude leziunile cerebrale și posibilă invadare meningeală în cazurile cu afectare a SNC (fig. 8);
- Este foarte utilă pentru stadializarea LMNH;
- Examenul RMN pentru a releva afectarea măduvei osoase și a măduvei spinale se efectuează doar în cazuri speciale.

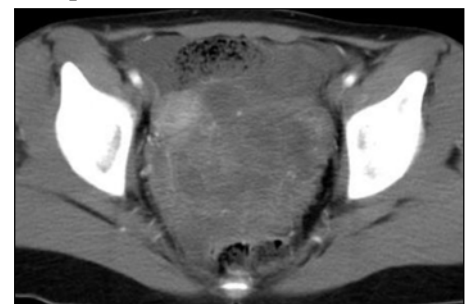


Figura 6
CT abdominal postcontrast: uter lateralizat spre dreapta, formațiuni interuterorectale cu traiecte vasculare incluse.

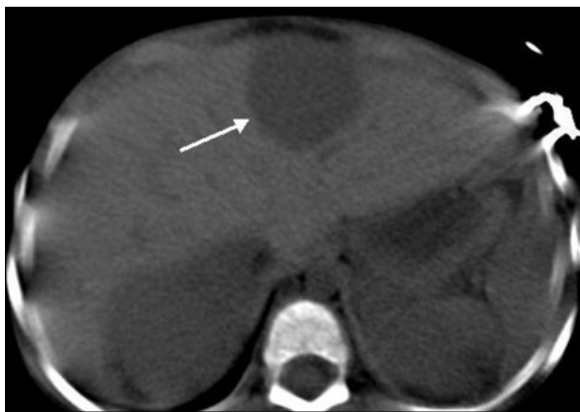


Figura 7
CT abdominal nativ: formațiune hipodensă spontan, bine delimitată, localizată intrahepatic

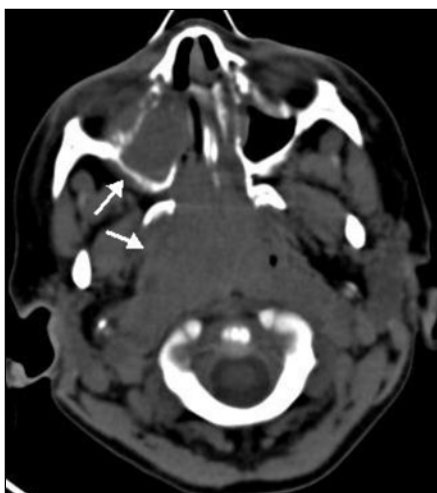


Figura 8
CT cranio-cervical nativ: formațiune situată în cavum cu extensie spre sinusul drept maxilar și paramedian stâng, cu limite imprecise.

Scintigrafia cu Ga⁶⁷: este o metodă foarte importantă, fiind folosită pentru depistarea inflamației, ce poate indica prezența unei tumori sau infecții. Forma radioactivă a Ga⁶⁷ are o afinitate crescută pentru celulele tumorale și leucocite, astfel încât pot fi evidențiate zonele afectate oculte. De asemenea, este utilă pentru a evalua eficacitatea tratamentului.

Scintigrafia osoasă: când simptomatologia impune, această examinare poate identifica prezența metastazelor la nivel scheletal. Scintigrafia osoasă cu ^{99m}Tc este indicată când scintigrafia cu Ga⁶⁷ sugerează afectarea scheletică nesuspctată clinic.

Tomografia prin emisie de pozitroni (PET) este o tehnică imagistică nouă de diagnostic, care implică captarea de imagini fiziologice (imagini ale funcțiilor biologice ale organismului), prin detectarea radiației dată de emisia de pozitroni. Pozitronii sunt particule emise de către o substanță radioactivă administrată pacientului. PET este folosită în special

în cazul cancerelor pentru depistarea metastazelor care nu pot fi evidențiate prin alte metode imagistice. Recent este utilizată chiar pentru a evalua răspunsul la chimioterapie. Acuratețea imaginilor PET poate diferenția celulele maligne de cele benigne. Ca substanță radioactivă este frecvent administrat un hidrocarbonat radioactiv. Acesta este folosit de toate celulele organismului, dar preponderent de către celulele maligne care au un metabolism crescut. Astfel că, diferitele grade de luminozitate sau culoare reprezintă diversele structuri tisulare sau funcții organice. Țesutul malign care utilizează mai multă glucoză decât cel normal va absorbi mai multă substanță radioactivă și, prin urmare, va apărea mai luminos față de normal (fig. 9).

Rezultatele normale: aspectul PET al unui organ sau structură a organismului nu va prezenta contraste deoarece substanța radioactivă este metabolizată cu aceeași rată.

Rezultate patologice: aspectul PET al unui organ sau structură afectate va prezenta contraste deoarece substanța radioactivă nu va fi metabolizată cu aceeași rată de către celulele normale și cele maligne.

PET cu ¹⁸F (fluorodeoxiglucoză), numită FDG-PET este des folosită în oncologie pentru diagnostic, stadializare și monitorizare a tratamentului, în special în LMNH, boala Hodgkin și cancerul pulmonar.

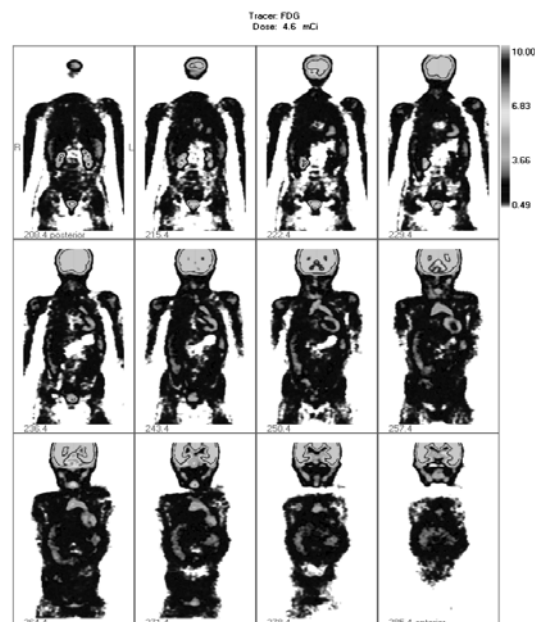


Figura 9
Aspectul normal PET, confirmă remisiunea completă postchimioterapie (prin absența hipercaptării radiotrasorului)

Ecocardiografia: oferă informații privind statusul cardiac anterior administrării de antraciline care pot determina apariția cardiomiopatiei.

ALTE TESTE

Serologia pentru: HIV, v. varicelo-zosterian, v. rujeolos, v. herpes simplex, v. Epstein-Barr, cytomegalovirus (CMV), v. hepatice A,B și C.

Testarea HIV: se va face la pacienții cu factori de risc pentru HIV sau la cei cu limfoame primare la nivel SNC.

Testarea susceptibilității la copiii care vor primi tratament imunosupresor

Pozitivarea unor teste, ca de exemplu pentru virusul Epstein-Barr, pot evidenția cauza LMNH la copil.

Testele pot fi utile pentru identificarea pacienților care pot beneficia de transfuzii cu produse de sânge CMV-negative (mai ales dacă se urmărește efectuarea unui transplant medular).

Evaluarea bolnavilor pentru diagnosticul de hepatită virală, înainte de inițierea terapiei transfuzionale.

PROCEDURI

Examenul măduvei osoase (prezentat anterior la examenele hematologice).

Puncția lombară: se efectuează examenul LCR (lichid cefalorahidian), cu ultracentrifugare pentru citologie (cytospin). Relevă invadarea sau nu a SNC, în funcție de care se va adopta terapia ulterioară. Se consideră afectare a SNC dacă există ≥ 5 leucocite (elemente)/ μL .

Laparotomia exploratorie: este indicată doar în cazul tumorilor cu localizare abdominală care asociază semne de obstrucție gastrointestinală și/sau semne de invaginație, în vederea precizării diagnosticului și exciziei unei formațiuni rezecabile.

Accesul venos central: pentru majoritatea pacienților este necesar abordul venos în vederea administrării chimioterapiei. Poate fi util pentru anestezie în cazul în care se efectuează o serie de manevre (biopsie, puncție lombară, puncție medulară, etc).

Biopsia. Chiar dacă putem intui tipul celular al unui LMNH la copil în funcție de tabloul clinic, trebuie să precizăm *diagnosticul histopatologic* prin examinarea microscopică a unui fragment tisular obținut prin diferite tehnici de biopsie. Alegerea țesutului de biopsiat la un copil suspectat de limfom, trebuie făcută după o evaluare completă privind complicațiile asociate cu localizarea tumorii, astfel încât va fi aleasă procedura cea mai puțin invazivă.

Materialul biologic este obținut prin biopsie chirurgicală, aspirații pe ac fin, puncție-aspirație și biopsie medulară și prin recoltarea de lichide biologice

(revărsat pleural, lichid de ascita, revărsat pericardic, LCR). Țesutul obținut este folosit pentru examenul microscopic și alte studii complementare ale căror rezultate oferă caracteristicile exacte ale celulelor limfomului, după cum urmează:

STUDII COMPLEMENTARE

Examenul microscopic: descrie dimensiunile și forma celulelor maligne și precizează dacă toate au sau nu același aspect. Există forme foliculare și difuze, în funcție de structura arhitecturală a LMNH. La copii predomină formele difuze, cu grad înalt de malignitate: limfom limfoblastic, limfom cu celule mici non-clivate, limfom cu celule mari B, limfom cu celule mari anaplastice

Imunofenotiparea: permite identificarea precisă a lineajului, de tip B sau T.

Imunohistochimie: celulele sunt prelucrate astfel încât anumite tipuri celulare își schimbă colorația, fapt care poate fi observat microscopic. Se diferențiază astfel diversele tipuri de LMNH între ele și în raport cu alte afecțiuni (fig. 10, fig. 11, fig. 12, fig. 13).

Examenul citogenetic: relevă translocatii cromozomiale specifice anumitor tipuri de LMNH. Aceste modificări pot fi depistate microscopic sau prin metode chimice.

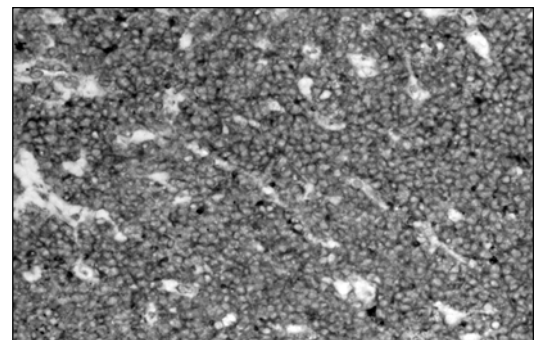


Figura 10
LMNH Burkitt, CD10+, ob10x

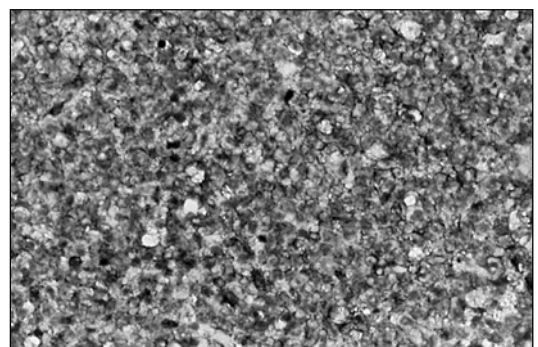


Figura 11
LMNH celulă mare B, CD20+, ob 10x

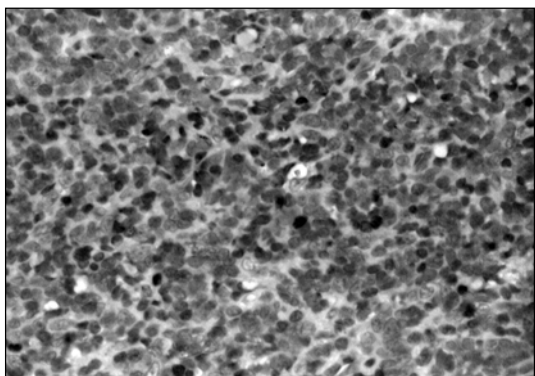


Figura 12
LMNH limfoblastic T, TdT +, ob 20x

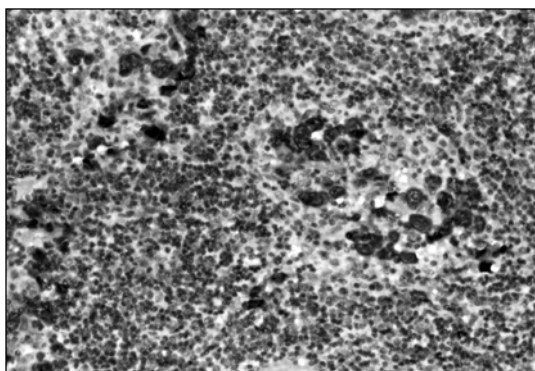


Figura 13
LMNH anaplastic ALK+, ob 20x

Studii de genetică moleculară: implică teste ADN, ca PCR (*polymerase chain reaction*), FISH (*fluorescent in situ hybridization*) și Southern Blotting, care pot identifica translocații și rearanjamente ale unor fragmente cromozomiale prea mici pentru a fi observate microscopic. Aceste tehnici sunt utile pentru clasificarea limfoamelor, deoarece anumite translocații corespund unor subtipuri de limfoame. Genetica moleculară studiază structura și funcționarea genelor la nivel molecular.

PCR = reacția polimerizării în lanț: este o metodă al cărei principiu se bazează pe procesul replicării semiconservative și prin care se realizează amplificarea selectivă și rapidă a secvențelor țintă ADN sau ARN. Metoda acceptă ADN provenit din cele mai variate surse: celulele obținute prin lavaj sau aspirație, cele din frotiuri, din pete de sânge, spermă sau din foliculi piloși, precum și celulele din țesuturile fixate și incluse în parafină, indiferent de vechimea lor. Are următoarele aplicații în ceea ce privește neoplaziile: detectarea alterărilor genetice din tumorile maligne, monitorizarea eficienței tratamentului antineoplazic. Prezența în sângele circulant, încă de la diagnosticul inițial al tumorilor primare, a unor celule cu mutații ale oncogenelor sau antioncogenelor constituie un indiciu sigur al

metastazării. Diagnosticul precoce și evaluarea prognosticului bolii canceroase sunt deci două dintre aplicațiile clinice majore ale metodei PCR.

FISH (hibridizarea în situ): reprezintă o tehnică moleculară în care, după hibridizarea cu secvențele specifice din moleculele de ADN sau ARN, probele marcate izotopic sau chimic sunt vizualizate direct pe preparate celulare sau cromozomiale. Este o investigație unică ce permite vizualizarea simultană a trăsăturilor genotipice și fenotipice și care nu alterează morfologia celulelor. *Fenotipul* = totalitatea caracteristicilor fizice, fiziologice, biochimice ale unei celule sau ale unui organism. *Genotipul* = constituția genetică a unui individ sau totalitatea variantelor genetice de la nivelul unui locus. În ceea ce privește aspectele moleculare ale neoplaziilor, metoda FISH contribuie la: stabilirea localizării genomice și analiza activității genelor implicate în patogeniza cancerului; determinarea compoziției clonale a tumorilor; detectarea anomaliilor cromozomiale numerice și structurale în celulele interfazice.

Tehnica Southern Blotting: se analizează structura și conținutul genic al fragmentelor rezultate prin digestie cu enzime de restricție pe baza marcării radioactive a ADN. „Blotting“ înseamnă pătare, amprentare. Fragmentele de ADN sunt transferate prin capilaritate după fracționarea prin electroforeză în gel, pe o membrană de nailon sau nitroceluloză

Tehnica Northern Blotting: se izolează ARN-ul și este studiat prin electroforeză în agaroză, apoi transferat pe o membrană. Prezența și dimensiunea unui anumit ARN vor fi depistate prin hibridizarea cu o probă complementară secvenței ARN presupuse.

Citometria în flux: reprezintă o tehnică de măsurare a anumitor caracteristici fizice (dimensiuni, formă, complexitate internă) și imunochimice a celulelor. Aparatul este un instrument care folosește laserul și care poate sorta (separă) fizic particulele care ne interesează dintr-o mostră tisulară. Metoda este utilizată în evaluarea bolii minime reziduale, prin numărarea celulelor maligne prezente în fragmentul de țesut studiat.

Boala minimă reziduală: certifică prezența celulelor maligne reziduale chiar în situația în care un număr foarte mic din acestea sunt prezente, dar fără a putea fi evidențiate prin metodele uzuale. La pacienții aflați sub tratament, boala minimă reziduală indică dacă remisiunea este sau nu completă. Astfel se pot depista pacienții care necesită regimuri terapeutice mai intense și mai toxice, asigurând prin aceasta o evaluare clinică eficientă și o creștere a ratei de vindecare.

BIBLIOGRAFIE

1. **KW Chan, RB Raney – Jr.** Eds, *Pediatric Oncology*, 2005.
2. **Sandlund JT, Downing JR, Crist WM** – Non-Hodgkin's lymphoma în childhood. *N Engl J Med* 334 (19): 1238-48, 1996
3. **Crist WM, Kelly DR, et al** – Predictive ability of Lukes-Collins classification for immunologic phenotypes of childhood non-Hodgkin lymphoma: an institutional series and literature review. *Cancer* 1981; 48:2070.
4. **Murphy SB, Fairclough DL, et al** – Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989; 7:186.
5. **Magrath IT** – Malignant non-Hodgkin's lymphomas în children. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 2nd ed. Philadelphia: *J.B. Lippincott*, 1993: 537-75.
6. **Sandlund JT, Hutchison RE, Crist WM** – Non-Hodgkin's lymphoma. In: Fernbach DJ, Vietti TJ, eds. Clinical pediatric oncology. 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991:337-53.
7. **Sandlund JT, Santana V, Abromowitch M, et al** – Large cell non-Hodgkin lymphoma of childhood: Clinical characteristics and outcome. *Leukemia* 1994;8:30-34.
8. **Link MP, Donaldson SS** – The Lymphomas And Lymphadenopathy. în Nathan D.G., Orkin S.H. (eds). Nathan and Osby 's Hemtology of Infancy and Childhood, Vol. II. Cap.XXXV ed a 6-a, W.B.Saunders Co., Philadelphia 2003, p.1333-1374
9. **Arion C, Dinu B** – Limfoame maligne. În *Tratat de Pediatrie*, editia I, Ed. Medicala, Bucuresti 2001, sub red. Prof.Dr. E.P.Ciofu, Dr. C. Ciofu, Cap. 14, p. 904-922
10. **Gerald S. Gilchrist** – Non-Hodgkin Lymphoma. În *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th edition, 2000, cap. 503, p.1550-1552.
11. **Hutchinson RE, Berard CW, et al** – B-cell lineage confers a favorable outcome among children and adolescents with large cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995; 13:2023.
12. **Sandlund JT, Ribeiro R, Lin J-S, et al** – Factors contributing to the prognostic significance of bone marrow involvement în childhood non-Hodgkin lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:350-353.
13. **J Martin Johnston, MD** – Non-Hodgkin Lymphoma în Medicine, April 19, 2006
14. **Von Schulthess, GK** editor – Clinical Positron Emission Tomography. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.
15. **Anderson H, Price P** – What Does Positron Emission Tomography Offer Oncology? *European Journal of Cancer* 36 (October 2000): 2028–35.
16. **Arulampalam, TH, Costa DC, Loizidou M, Visvikis D, Eil PJ, Taylor I** – Positron Emission Tomography and Colorectal Cancer. *British Journal of Surgery* 88 (February 2001): 176–89.
17. **Roelck, U, Leenders KL** – PET în Neuro-oncology. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 127 (January 2001): 2–8.
18. **Young H, Baum R, Cremerius U, et al** – Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *European Journal of Cancer* 35 (13): 1773-1782, 1999.
19. **Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, et al** – Imaging brain amyloid în Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology* 55 (3): 306-319. 2004.
20. **Ștefănescu Dragoș T, Călin George A, Ștefănescu Fulvia C** – *Genetica Medicală, Progrese recente, seria „Medicina”, Editura Tehnică, 1998.*

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Constantin Arion, Institutul Clinic Fundeni, Șoseaua Fundeni, Nr. 258, Sector 2, București