

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT
– REZUMAT –**

**ROLUL EXAMENULUI RADIO-IMAGISTIC ÎN DIAGNOSTICUL ȘI
BILANȚUL DETERMINĂRILOR OSOASE ÎN HEMOPATIILE MALIGNNE**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT,
PROF. UNIV. DR. ANDREI BONDARI**

**STUDENT DOCTORAND,
DR. IULIA ALECSANDRA SĂLCIANU**

2015

CUPRINS

I.	INTRODUCERE	2
II.	STADIUL CUNOAȘTERII	3
III.	CONTRIBUȚII PERSONALE	4
	1. Obiectivele studiului personal	4
	2. Material și metodă	4
	3. Tehnici de examinare radio-imagistice utilizate în diagnosticul și bilanțul determinărilor osoase în hemopatiile maligne	4
	4. Analiza modificărilor radio-imagistice în funcție de metoda utilizată	5
	5. Analiza modificărilor radio-imagistice post-tratament în hemopatiile maligne	5
	6. Discuții	5
IV.	CONCLUZII FINALE	7
V.	BIBLIOGRAFIE	9

I. INTRODUCERE

Determinările osoase sunt frecvente indiferent de neoplazia determinantă, implicarea scheletului aparând la 30-70% din cazurile de afecțiunile maligne, neoplasmul mamar fiind cauza primară a metastazării osoase la femei, la bărbați fiind determinate de neoplasmul prostatic.

Diagnosticul și bilanțul determinărilor osoase sunt esențiale pentru un tratament optim al neoplaziei. Scopul explorărilor radio-imagistice este de a identifica afectarea osoasă neoplazică cât mai curând posibil pentru a determina stadiul bolii, pentru a evalua prezența complicațiilor de însoțire (inclusiv fracturi patologice), pentru a monitoriza răspunsul la tratament, și, ocazional, pentru a ghida puncția-biopsie pentru confirmarea histologică.

Afecțiunile maligne hematologice ca întreg, sunt a patra formă cea mai comună de cancer la bărbați și a treia cea mai frecventă la femei. Până la vârsta de 75 de ani, aproape 1 din 20 de persoane va fi dezvoltat o malignitate hematologică. Implicarea osoasă neoplazică determinată de neoplaziile hematologice este rezultatul răspândirii hematogene sau a extensiei directe a bolii de la nivelul țesuturilor moi adiacente.

Explorarea radio-imagistică joacă un rol important în stadializarea hemopatiilor maligne, în monitorizarea răspunsului la tratament, în detecția recăderilor și în evaluarea complicațiilor. Investigațiile radio-imagistice în vederea evaluării implicării osoase includ radiologia convențională, explorarea computer-tomografică și prin rezonanță magnetică. Suplimentar se pot folosi metodele de imagistică nucleară – scintigrafia osoasă și PET-CT.

Radiologia convențională este modalitatea imagistică de primă intenție pentru detectarea anomaliilor osoase în hematopatiile maligne. Caracteristicile radiografice sunt însă nespecifice. Leziunile pot fi solitare sau, mai frecvent, polioastotice. Acestea sunt în principal osteolitice dar pot fi sclerotice sau mixte.

Avantajul tomografiei computerizate (CT) este rezoluția sa bună anatomică, contrastul țesuturilor moi și morfologia detaliată. CT nu este o modalitate de rutină pentru studiu implicării osoase dar, acestea pot fi găsite incidental, folosind fereastra de os.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) are o rezoluție spațială și un contrast bune. Este o modalitate imagistică optimă pentru evaluarea măduvei osoase atât a celei normale cât și patologice.

II. STADIUL CUNOAȘTERII

Țesutul osos este un țesut conjunctiv caracterizat prin rigiditate, duritate, adaptat la maxim fuștiilor de susținere și rezistență, cu putere de regenerare și reparare [8]. Substanța osoasă se prezintă sub două aspecte - os compact și os spongios [2,4,22,28]. Țesutul osos, este format din matricea osoasă și elemente celulare incluse în aceasta matrice (celule osteoprogenitoare, osteoblaste, osteocite, osteoclaste și celule de susținere) [2,28]. Privit biologic, osul este un organ plastic, care se află într-o continuă mișcare, rezultat al continuei sale adaptări la condițiile diferite în care se găsește [11,22,29].

Scheletul este cea mai frecventă localizare a determinărilor în multe forme de cancer avansat și metastazarea celulelor tumorale în matricea osoasă implică o cascadă complexă de evenimente [15].

Obiectivele explorărilor radio-imagistice în determinările osoase în hemopatiile maligne sunt reprezentate de: depistarea leziunilor tumorale, extensia leziunilor loco-regională sau la distanță, existența unor modificări ale organelor parenchimotoase sau cavitare, existența adenopatiilor supra și subdiafragmatice, stadializarea imagistică a bolii hematologice în vederea tratamentului.

Explorarea radio-imagistică joacă un rol important în stadializarea hemopatiilor maligne, în monitorizarea răspunsului la tratament, în detecția recăderilor și în evaluarea complicațiilor. Însa, rolul imagisticii medicale în evaluarea răspunsului la tratament este de multe ori limitată și cuantificarea secvențială a markerilor biologici ai bolii sunt suficienți pentru a evalua răspunsul la chimioterapie.

Hematopatiile maligne sunt un grup heterogen de boli ce au în comun o proliferarea anormală a celulelor circulante sangvine care cuprinde limfomul, leucemiile și mielomul multiplu.

Mielomul multiplu este o boală neoplazică a liniei limfocitare B, caracterizată prin proliferarea malignă a plasmocitelor în măduva osoasă hematopoietică [9,13,21,24,26] și reprezintă 10% din neoplaziile hematologice [5,18,23].

Limfomul malign cuprinde limfomul non-Hodgkin și boala Hodgkin. Limfomul non-Hodgkin constituie un grup heterogen de neoplazii care provine dintr-un singur tip de celulă – limfocite – care a suferit o transformare mutagenă care îi conferă un grad de creștere și supraviețuire ridicat în comparație cu celelalte componente celulare sangvine [1,3,12,14,17,19,30]. Boala Hodgkin este o proliferare malignă a țesutului limfoid al cărui diagnostic se bazează pe un criteriu strict morfopatologic: prezența celulelor Sternberg-Reed, pe fondul unui infiltrat celular limfoid polimorf [6,7,10,16,25].

Leucemiile sunt boli caracterizate prin proliferare neoplazică a țesuturilor hematopoietice cu apariția în sânge a numeroase celule incomplet diferențiate și infiltrarea de către aceste celule a diferitelor organe [20,27].

Oricare din aceste 3 entități hematologice neoplazice pot determina apariția unor modificări la nivelul măduvei osoase, modificări care pot fi identificate și evaluate corect cu ajutorul explorărilor radio-imagistice.

III. CONTRIBUȚII PROPRII

1. Obiectivele studiului personal

Scopul lucrării de față îl constituie evaluarea rolului tehnicilor de explorare radio-imagistice în diagnosticul și bilanțul determinărilor osoase în hemopatiile maligne. Acest deziderat a impus studiul modificărilor radio-imagistice elementare, atât cu caracter general cât și aplicate fiecărui tip de boală malignă hematologică care infiltrează structurile osoase.

2. Material si metoda

Lucrarea cuprinde un studiu retrospectiv, cât și prospectiv, care cuprinde un număr de 188 de pacienți internați și tratați în perioada 2010-2014 în Spitalul Clinic Colțea, București.

Studiul prospectiv a impus elaborarea unui protocol de examinare, în funcție de suspiciunea clinică a afectării osoase de către neoplazia hematologică. De asemenea, au existat cazuri în care hemopatia malignă a fost suspicionată datorită aspectului radio-imagistic al diferitelor structuri osoase. Ulterior s-a impus coroborarea rezultatelor explorărilor radio-imagistice cu datele clinico-biologice.

Studiul retrospectiv se referă la evaluarea radio-imagistică a leziunilor osoase după aplicarea tratamentului adecvat fiecărui tip hemopatie malignă.

În acest lot de 188 de cazuri, mielomul multiplu însumează 100 de subiecți cu această neoplazie, leucemiile cuprind un total de 24 de cazuri, iar limfomul malign contribuie cu un număr de 64 de pacienți.

Din cele 188 de cazuri studiate în lucrarea de față, distribuția pe sexe a evidențiat o ușoară predominență a sexului feminin (51.06%) față de cel masculin. Însă, predominența sexului feminin nu este valabilă în cadrul fiecărui grup al lotului studiat, aceasta întâlnindu-se doar în cazul mielomului multiplu, unde un număr de 44 sunt bărbați, restul fiind persoane de sex feminin. În cazul limfomului se observă o predominență a sexului masculin, cu rata masculin/feminin de 1.3, iar în lotul de cazuri de leucemie s-a evidențiat o egalitate pe sexe a pacienților suferinzi de aceasta boală.

Distribuția pe grupe de vârstă în lotul analizat a arătat că frecvența cea mai mare de apariție a determinărilor osoase în cadrul hemopatiilor maligne, indiferent de sexul pacientului, este la nivelul decadelor de vârstă 60-69 ani (29.78%) și 70-79 ani (26.59%). În aceste grupe de vârstă dominante, s-a observat o incidență ușor mai crescută la sexul feminin față de sexul masculin.

3. Tehnici de examinare radio-imagistice utilizate în diagnosticul și bilanțul determinărilor osoase în hemopatiile maligne

În lotul de studiu, din cele 188 de cazuri de hemopatii maligne cu determinări osoase, 165 au fost explorate radiologic convențional, tomografia computerizată a fost utilizată la un număr de 103 cazuri, iar imagistica prin rezonanță magnetică a fost utilizată la 180 de pacienți.

Explorarea computer-tomografică a fost utilizată ca metodă radio-imagistică de primă intenție în 5.82% din cazuri, în principal la pacienții cu limfom, unde era necesară stadializarea bolii sau unde explorarea IRM nu a fost posibilă.

Examenul IRM a fost efectuat la 163 de pacienți care erau diagnosticați cu o formă de boală hematologică malignă, restul de 19 fiind diagnosticați ulterior ca având o formă de hemopatie malignă, consecutiv suspiciunii imagistice.

4. Analiza modificărilor radio-imagistice în hematopatiile maligne

Neoplaziile hematologice pot determina la nivelul țesutului osos o serie de modificări morfologice care orientează examinatorul spre diagnosticul de determinare osoasă.

Prin prezenta lucrare se dorește o evaluare a tehnicilor radio-imagistice în diagnosticarea și bilanțul determinărilor secundare osoase în hemopatiile maligne. În acest scop, am analizat modificările elementare radio-imagistice în cadrul lotului de studiu: osteoporoza, osteoliza, osteoscleroza, fracturi și tasări vertebrale, edemul medular osos, procese înlocuitoare de spațiu și necroza aseptică. Fiecăreia dintre aceste modificări i-au fost analizate caracteristicile definitorii: număr, formă, dimensiuni, localizare, structură, leziuni asociate, modificări de contur osos.

5. Analiza modificărilor radio-imagistice post-tratament în hemopatiile maligne

În lotul de studiu, din totalul celor 188 de pacienți, în timpul și/sau post-terapie au fost investigați un număr de 81 dintre care 46 erau diagnosticați cu mielom multiplu, 21 prezentau limfom și 14 aveau o formă de leucemie. Toți acești pacienți au fost investigați prin IRM. Pentru ca acuratețea imaginilor obținute prin această metodă este superioară față de cele obținute prin radiologie convențională și computer-tomografie am analizat modificările post-terapeutice în cazul acestor pacienți prin premisa rezultatelor obținute prin IRM.

6. Discuții

Studiul analitic al modificărilor radio-imagistice, ca elemente de diagnostic în determinările osoase din cadrul hemopatiilor maligne, a permis evidențierea unor caractere de specificitate a acestora în interrelație cu cele trei entități neoplazice hematologice: mielomul multiplu, limfomul și leucemiile.

Numărul total de 188 de cazuri cuprinde 100 de cazuri de mielom multiplu (53.19%), 64 de pacienți cu limfom (30.04%) și 24 de cazuri de subiecți cu leucemie cu determinări osoase (16.77%).

În funcție de tipul de hemopatie malignă și de posibilitățile de diagnostic și bilanț ale fiecărei metode radio-imagistice am analizat modificările osoase determinate de aceste neoplazii din punct de vedere al efectului asupra maduvei osoase, traduse imagistic prin apariția osteoporozei, a leziunilor osoase focale, precum și complicațiile cele mai frecvente determinate de aceste hematopatii maligne. Acestea li s-au analizat următoarele caracteristici: localizarea, dimensiunile, contururile și caracterul infiltrativ, acolo unde este cazul.

Din punct de vedere al localizării am constatat că segmentul lombar al coloanei vertebrale este sediul preponderent de detecție a acestor leziuni, indiferent de forma lor și de tipul de hemopatie malignă determinantă (48.26%).

Osteoporoza este o modificare radiologică constantă în determinările osoase consecutive hemopatiilor maligne, caracterele ei însă fiind nespecifice, aceasta neputând fi diferențiată de cea determinată de postmenopauză sau cea senilă. Aceasta a fost decelată la un număr de 73 din totalul celor 100 de cazuri de mielom multiplu (73%), respectiv la 33 din cele 64 cazuri de limfom (54.56%), iar în cadrul leucemiilor, osteoporoza a fost evidențiată la 11 din totalul celor 24 de subiecți (45.83%).

Prezența leziunilor focale osoase a fost depistată la 83 din totalul celor 100 de pacienți cu mielom multiplu (83%), iar în cazul limfoamelor la 42 din totalul celor 64 de cazuri (65.62%). Leucemiile au prezentat leziuni focale osoase în proporție de 62.5%, cuprinzând un număr de 15 cazuri. În urma investigațiilor s-au evidențiat 4 modele structurale ale acestor determinări osoase focale și anume: leziuni litice, leziuni osteosclerotice, leziuni degenerate grăsoase și leziuni cu lizereu marginal osteosclerotic.

Fracturile vertebrale au fost întâlnite la 21% din cazurile de mielom multiplu, la 21.87% din totalul cazurilor de limfom și la 16.66% din leucemii. Existența tasărilor vertebrale a fost decelată la 30% din cazurile de mielom multiplu, procentul de depistare a lor în cazul limfoamelor fiind de 34.37%, iar la pacienții cu leucemie s-au întâlnit într-o proporție de 20.83%.

Necroza aseptică s-a dovedit a fi un element pe cât de important datorită implicărilor clinice determinante, pe atât de neobișnuit, constituind doar 1.06% din totalul neoplaziilor maligne studiate. Aceasta s-a identificat la un pacient cu limfom non-Hodgkin și unul diagnosticat cu leucemie cronică limfoblastică. Ambii pacienți erau sub tratament specific pentru boala de bază.

Edemul medular osos a fost pus în evidență cu ajutorul IRM la un număr de 62 de cazuri din totalul celor 188 de cazuri studiate (34.44%). Edemul medular osos în forma circumscripă a fost întâlnit într-un procentaj majoritar, acesta apărând atât la pacienții nou diagnosticați (15 pacienți), cât și la cei aflați sub tratament.

Prezența proceselor înlocuitoare de spațiu semnifică prezența unor leziuni cu caracter intens agresiv și au fost întâlnite la un număr de 19 de cazuri din lotul studiat (10.1%).

VI. CONCLUZII FINALE

1. Explorările radiologice convenționale constituie etapa primară de studiu diagnostic în algoritmul investigațional al unei suspiciuni de determinare osoasă în cadrul hemopatiilor maligne.
2. Evidențierea unor modificări sugestive pentru determinare osoasă impune continuarea investigației printr-un examen IRM în vederea caracterizării complete a modificărilor maduvei osoase.
3. Absența unor manifestări clinice specifice nu pot exclude diagnosticul de determinare osoasă, deci explorarea radiografică este o investigație necesară.
4. În condițiile unei tehnici de investigație corecte și, mai ales complete, și a evidențierii unor modificări radiologice considerate specifice, examenul radiologic convențional poate orienta diagnosticul spre determinare osoasă în cadrul hemopatiilor maligne.
5. Tomografia computerizată este o metoda cu o acuratețe superioară radiografiei convenționale, dar insuficientă pentru diagnostic.
6. Tomografia computerizată poate face bilanțul complet al tuturor leziunilor din cadrul limfomului, fiind deosebit de utilă în stadializarea precisă a neoplaziei.
7. Tomografia computerizată este metoda radiologică care permite diagnosticarea precisă a determinărilor osoase atât litice cât și sclerotice, dar nu le poate diferenția de cele întâlnite în hemopatiile maligne de celelalte neoplazii.
8. IRM-ul este o modalitate sensibilă și specifică pentru detectarea infiltrării maduvei osoase.
9. Într-o proporție mai mare sau mai mică, modificările radio-imagistice elementare studiate în prezenta lucrare au fost întâlnite cu frecvențe diferite în neoplaziile hematologice – mielomul multiplu, limfom, leucemii.
10. Osteoporoza, este întâlnită la oricare dintre cele trei entități de hematopatii maligne, identificarea modificărilor osteoporozei fiind importantă atunci când există complicații precum prezenta fracturilor vertebrale.
11. Caracterul osteoporozei în cazul hemopatiilor maligne este însă nespecific, având aceleași caracteristici radio-imagistice și nepunând să fie diferențiată de osteoporoza senilă sau postmenopauză.
12. Edemul medular osos este o modificare frecventă în cadrul hemopatiilor maligne.
13. Leziunile focale osoase în cadrul neoplaziilor hematologice sunt frecvente, dar nu obligatorii ca manifestare a acestor entități.
14. Procesul înlocuitor de spațiu poate fi prezent în cadrul neoplaziilor hematologice, ca formă a determinărilor osoase.
15. Fracturile vertebrale sunt o complicație frecventă în evoluția hemopatiilor maligne.
16. Necroza aseptică este o complicație relativ rară în cadrul hemopatiilor maligne.
17. Modificările posttratament al determinărilor osoase în hemopatiile maligne pot fi evaluate cel mai exact cu ajutorul explorării prin rezonanță magnetică.
18. Algoritmii specifici de diagnostic al determinărilor osoase în hemopatiile maligne sunt caracteristice fiecărei entități neoplazice.

- 18a. In cazul suspiciunii unor determinari osoase in cazul limfomului, cu simptomatologie clinică sugestivă, prima etapă diagnostică o constituie examenul radiografic sau direct explorarea prin rezonanta magnetica.
- 18b. Evidențierea oricărui semn radiologic de afectare osoasa impune efectuarea unui examen IRM, urmata eventual de biopsie osoasa la nivelul segmentului osos afectat.
- 18c. In cazul determinărilor osoase in cazul leucemiilor este mai fiabilă o explorare IRM urmată de biopsie osoasa, decât succesiunea radiografie – IRM. Examenul computer-tomografic este utilizat atunci cand exista contraindicatii pentru investigarea prin IRM.
19. Algoritmii specifici in bilantul determinărilor osoase in cadrul hemopatiilor maligne sunt distincte in functie de neoplazia hematologica diagnosticata.
- 19a. In mielomul multiplu ca metoda de prima intentie poate fi folosita radiologia conventionala sau direct explorarea IRM a segmentelor osoase simptomatice.
- 19b. Explorarea computer-tomografica este impusa in cazul limfomului pentru stadializare. In cazul in care pe fereastra de os se identifica leziuni, este necesara completarea investigatiilor cu efectuarea unor radiografii seriate a segmentelor osoase simptomatice sau direct a explorarii prin rezonanta magnetica, urmata eventual de biopsie osoasa.
- 19c. Computer-tomografia in cazul pacientilor cu leucemie cu determinari osoase este rezervata situatiei in care IRM este contraindicata. Pentru bilantul complet este indicata investigarea prin rezonanta magnetica.
20. Algoritmii de monitorizare a determinarilor osoase in timpul si dupa terapie prezinta deasemenea particularitati in functie de hemopatia maligna discutata.
- 20a. In cazul mielomului multiplu, se efectueaza radiografii seriate a segmentelor osoase afectate sau direct investigare IRM, cu monitorizare in functie de aspectul identificat prin acelasi tip de explorare radio-imagistica.
- 20b. Pacientii diagnosticati cu limfom ce se afla sub tratament specific trebuie suspusi unei scanari computer-tomografice pentru restadializare, urmata de analiza maduvei osoase prin IRM.
- 20c. Datorita superioritatii IRM fata de celelalte metode de diagnostic in cazul leucemiilor, monitorizarea leziunilor osoase se realizeaza prin aceasta metoda.

VII. BIBLIOGRAFIE

1. Altman BJ, Dang CV: Normal and cancer cell metabolism: lymphocytes and lymphoma, *FEBS Journal*, 2012;279:2598–2609.
2. Clark B: Normal Bone Anatomy and Physiology, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008; 3(3):131–139.
3. Craver LF, Miller DG: Malignant lymphomas, CA: *A Cancer Journal for Clinicians*, 1965; 15(5):198-213.
4. Fogelman I, Gnanasegaran G, Van der Wall H (eds.): *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*, Springer-Verlag, 2012: 29-57.
5. Gertz MA, Greipp PR (eds.): *Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Disorders*, Springer, 2003: 54- 69.
6. Gospodarowicz MK: Hodgkin's Lymphoma - Patients Assessment and Staging, *The Cancer Journal*, 2009;15(2):138-142.
7. Hnátková M, Mociková H, Trněný M, Živný J: The Biological Environment of Hodgkin's Lymphoma and the Role of the Chemokine CCL17/TARC, *Prague Medical Report*, 2009;110(1):35–41.
8. Hulín I: *Pathophysiology*, Slovak Academic Press, 1997: 557-562; ISBN 80-85665-90-5.
9. Ioniță I; Ioniță H: Analiza profilului clinico-biologic la debutul mielomului multiplu, *Oncolog-Hematolog.ro*, 2011; 2(15):34-46.
10. Kaplan HS: Hodgkin's Disease: Unfolding Concepts Concerning Its Nature, Management and Prognosis, *Cancer*, 1980; 45:2439-2474.
11. Kartsogiannis V, Ng KW: Cell lines and primary cell cultures in the study of bone cell biology, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2004; 228:79–102.
12. Kim JM, Ko YH, Lee SS, Huh J, Kang CS, Kim CW, Kang YK, Go JH, Kim MK, Kim WS, Kim YJ, Kim HJ, Kim HK, Nam JH, Moon HB, Park CK, Park TI, Oh YH, Lee DH, Lee JS, Lee J, Lee H, Lim SC, Jang KY, Chang HK, Jeon YK, Jung HR, Cho MS, Cha HJ, Choi SJ, Han JH, Hong SH, Kim I: WHO Classification of Malignant Lymphoma in Korea, *The Korean Journal of Pathology*, 2011; 45: 254-260.
13. Kyle RA, Rajkumar SV: Treatment of Multiple Myeloma: A Comprehensive Review, *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 2009;9(4):278–288.
14. Lichtman, Marshall A.; Kipps, Thomas J.; Seligsohn, Uri; Kaushansky, Kenneth; Prchal, Josef T. (ed.): *Williams Hematology*, 8th edition, McGraw-Hill Professional, 2010. ISBN 978-0-07-162144-1
15. Lipton A: Pathophysiology of Bone Metastases: How This Knowledge May Lead to Therapeutic Intervention, *The Journal of Supportive Oncology*, 2004;2(3):205-213.
16. Mani H, Jaffe ES: Hodgkin Lymphoma: An Update on its Biology with Insights into Classification, *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 2009; 9(3):206-216.
17. Matasar MJ, Zelenetz AD: Overview of lymphoma diagnosis and management, *Radiologic Clinics of North America*, 2008;46(2):175-198.

18. Moehler T, Goldschmidt H (Eds.): Multiple Myeloma, Springer, 2011:25-31; ISBN 978-3-540-85772-3.
19. Nathanson IT, Welch CE: Life Expectancy and Incidence of Malignant Disease: V. Malignant Lymphoma, Fibrosarcoma, Malignant Melanoma, and Osteogenic Sarcoma, American Journal of Cancer, 1937;31:598-608.
20. Neth R, Gallo RC, Greaves MF, Moore MAS, Winkler K (eds.): Modern Trends in Human Leukemia V, Springer-Verlag, 1983: 411-417.
21. Palumbo A, Anderson K: Multiple Myeloma, N Engl J Med 2011;364:1046-1060.
22. Papilian V: Anatomia Omului, vol. I: Aparatul locomotor, Editura BIC ALL, 2003: 7-16.
23. Perrotta C, Staines A, Cocco P: Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next?, Journal of Occupational Medicine and Toxicology, 2008;3:3-27.
24. Porth C (ed.): Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, Lippincott Williams & Wilkins, 2011:258-260.
25. Rezaei K: Hodgkin's Lymphoma, InTech, 2012:13-97; ISBN 978-953-51-0402-5.
26. Singhal, Seema; Mehta, Jayesh: Multiple Myeloma, Clinical Journal of American Society of Nephrology, 2006; vol. 1; pag.: 1322–1330.
27. Sokol L, Loughran TP Jr: Large Granular Lymphocyte Leukemia, The Oncologist, 2006;11:263-273.
28. Ștefanuț M: Anatomia Omului, vol. I, Chisinau, Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, 2007: 64-80.
29. Teitelbaum SL, Bullough PG: The Pathophysiology Of Bone and Joint Disease, The American Journal of Pathology, 1979;96(1):282–354.
30. Thyss A: Diagnostiquer un lymphome malin (164), Université Médicale Virtuelle Francophone, 2006, Available at:
<http://cancero.unice.fr/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/cancerologie/numlecon164/lecon164.htm>