
*Integração de Dados Atuais dos Linfossarcomas na Classificação da OMS, Seu Valor Para Previsão do Prognóstico e Adaptação da Terapêutica do Prognóstico **

Por G. Mathé

MATHÉ, G. Integração de Dados Atuais dos Linfossarcomas na Classificação da Organização Mundial da Saúde, seu valor para Previsão do Prognóstico e Adaptação da Terapêutica do Prognóstico. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (4) : 19 – 31 – Julho/Agosto, 1978.

(Centro de Referência Internacional da OMS para a Classificação Histológica e Citológica das Afecções Neoplásicas dos Tecidos Hematopoiéticos e Linfóide).

(Instituto de Cancerologia e de Imunogenética, Hospital Paul Brousse* e Serviço de Hematologia do Instituto Gustave-Roussy** Villejuif).

SUMÁRIO

A identificação dos linfossarcomas com os marcadores imunológicos enriqueceu o valor prognóstico da Classificação OMS. O prolifocítico (centrofolicular) tipo B e o subtipo linfoblástico nulo* têm um bom prognóstico enquanto que o tipo Imunoblástico (T ou B) e o subtipo linfoblástico T têm um prognóstico pobre.

Muitas classificações de Hematossarcomas ou Linfossarcomas malignos Não Hodgkin foram propostas (3, 9, 16, 17, 22, 23, 29). Algumas ainda são usadas, principalmente aquela de Rappaport (29), que foi concebida antes do estabelecimento do conceito da transformação de linfócitos pelo antígeno(s) em células grandes pironinofílicas, as quais eram confundidas com "histiócitos"

antes desse conceito e foram chamadas Imunoblastos por Dameshek (7).

A recente utilização de marcadores imunológicos e/ou citoquímicos capazes de reconhecer os linfócitos T e B e os assim chamados nulos (Tabela I) (6, 13, 31, 36, 38) não somente retiraram dos assim chamados tumores "histiocíticos" o Linfossarcoma Imunoblástico (20), mas também a Micose Fungóide identificada como um Linfossarcoma T. (18)

Trabalho publicado na Revista Biomedicine; Paris, França, 26 (6) :377 – 384, 1977.

Traduzido por: J. C. Machado e M. L. S. Rodrigues (Comissão Nacional de Linfomas Malignos da Dinacrede e Instituto Butantan).

TABELA I

Marcadores Imunológicos T e B

Marcadores	T	B
Imunológico	Experiência + com a formação de rosetas com hemácia de carneiro (13,38).	Secreção de Ig demonstrado pelo ensaio de Imunofluorescência (ver 31); pelo teste da Imunoperoxidase. (36)?
Citoquímico	Atividade Fosfatase Ácida + (6)	

Conseqüentemente, o número de Sarcoma "histiocítico" foi reduzido e pode ser ainda mais reduzido ou até suprimido no futuro quando nós formos capazes de identificar os tumores compostos de células reticulares e/ou dendríticas como aquelas células estudadas por Steinmam e col. (33, 34, 35). Por essa razão, o Centro de Referência da OMS para a Classificação de Neoplasias dos tecidos Hematopoiético e linfóide (22) preservou o termo reticulossarcoma para designar os Sarcomas dos assim chamados "fagócitos mononucleares" de acordo com a monografia OMS (37), porque este é o termo histórico (27), e porque não há provas de que essas células que constituem esse tumor no sentido restrito não sejam células reticulares e/ou células dendríticas.

Simultaneamente, o número de Linfossarcoma em sentido amplo aumentou não somente pela inclusão dos acima mencionados Linfossarcomas Imunoblásticos (20) e

Micoses Fungóides (18), mas também por aqueles linfossarcomas plasmocíticos e linfoplasmocíticos (16, 17) (Tabela II).

Entretanto, se o termo antigo "Linfossarcoma" é agora justificado pela identificação imunológica, nós não podemos pretender usá-lo sempre no seu sentido estrito, desde que existem tumores compostos de células que não portam os marcadores que as diferenciam em células T ou B e que por isso são chamadas células "nulas" e desde que o prognóstico (Tabela II) desses tumores é melhor do que aquele dos Linfossarcomas T ou B (1)*. Um marcador citoquímico de certas populações de protimócitos (a desoxinucleótide — transferase terminal) (28) e marcadores imunológicos dos linfócitos pré-B (4, 14, 30) podem nos mostrar desde logo se tais tumores de células "nulas" (Tabela II) são compostos de precursores de linfócitos, conseqüentemente, se são de fato linfossarcomas, ou se são sarcomas de "Stem cells" indiferenciadas.

TABELA II

A Moderna disposição de Linfossarcoma (L S)
Sentido Amplo*

Tipos Microscópicos	Marcadores
LS Plasmocítico	B
LS Linfoplasmocítico	B
LS Linfocítico	B
LS Prolinfocítico (Centrofolicular) ++ +++	B
{ Nodular	B
{ Difuso	B
Micose fungóide	T
LS Linfoblástico +++	T
{ "Convolutado"*	T
{ Não "Convolutado"	{ Nula
	{ B
LS de Burkitt	{ B
LS Imunoblástico +++	{ T

*"convolutado" = cerebriforme, giriforme.

+ O termo "reticulossarcoma" foi escolhido pela nomenclatura OMS para designar aqueles hematossarcomas que não são compostos de linfócitos, mas de células pertencentes aos assim chamados "fagócitos mononucleares", de acordo com uma recente nomenclatura OMS. (37). A nomenclatura referente OMS não chama assim "Sarcoma histiocítico" porque o termo "histiocítico" foi usado no passado para tumores das séries linfocíticas (29) e porque na citotóxica (39), como também mostraram estudos de funções na imunidade (33, 34, 35),

aqueles histiócitos, que são monócitos dos tecidos muito diferenciados, não possuem aspectos citoquímicos ou função imunológica semelhante às células fixadas tais como as dendríticas (33, 34, 35), as quais não exercem as funções dos assim chamados macrófagos (histiócitos do baço e peritônio) na imunidade. Até que nosse conhecimento se amplie, o Centro de Referência OMS mantém o termo "reticulossarcoma" para tumores do convencional "fagócito mononuclear". De fato, as células não se assemelham aos histiócitos dos imunolo-

gistas em esfregaços (22) ou quando examinadas cuidadosamente à microscopia eletrônica de varredura (8).

++ O termo "centrofolicular" é adicionado quando a natureza centrofolicular pode ser comprovada.

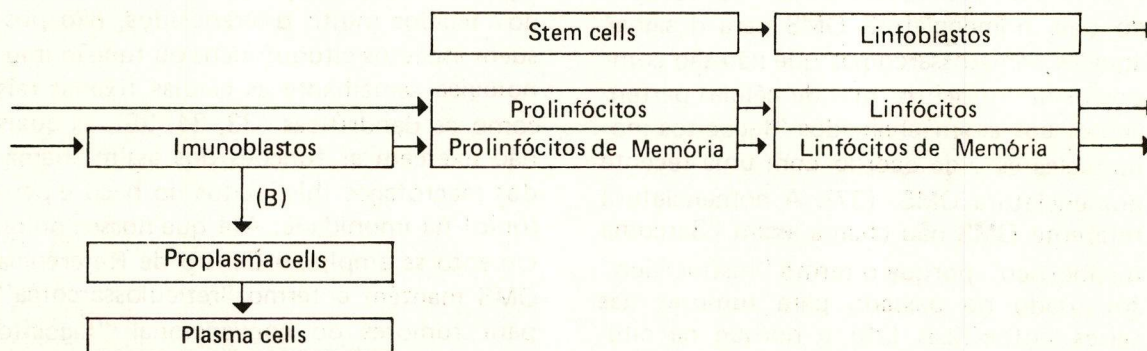
+++ Os linfossarcomas comuns que são objeto deste estudo estão em letras itálicas.

O propósito deste trabalho é discutir os três tipos mais comuns de Linfossarcoma como também suas nomenclaturas relacionadas com marcadores imunológicos: eles são chamados pela nomenclatura OMS (22): a) prolinfocítico (centrofolicular), nodular ou difuso; b) linfoblástico; c) Imunoblástico. Ele procura mostrar a correlação entre esta classificação adaptada da OMS e o prognóstico, assim como o seu valor para indicações terapêuticas.

Essa nomenclatura é baseada no conceito simplificado mostrado na Tabela III o qual não se mostrou errado à luz dos dados recentes. Estão reconhecidos diversos passos de diferenciação: a) Um compreendendo células derivadas de "Stem cells" indiferenciadas e dirigidas na diferenciação linfóide: elas podem ser chamadas "linfoblastos"; b) Um compreendendo as células apresentando um aspecto intermediário entre linfoblastos e linfócitos; elas são chamadas "prolinfócitos"; c) Um compreendendo linfócitos não primados; d) Um compreendendo os imunoblastos ou grandes células blásticas pironinofílicas, resultantes da transformação do linfócito por antígeno(s); e) Um compreendendo linfócitos pró-memória; f) Um compreendendo linfócitos de memória; g) é finalmente aceito que os imunoblastos B dão origem a "plasma cells" via uma "proplasma cell."

TABELA III

Conceito de diferenciação de célula linfóide



Nós sabemos que os linfócitos não primados, os linfócitos de memória e plasma célula não se dividem: eles resultam da divisão de blastos e de células intermediárias (prolinfócitos). Nós não sabemos quantas divisões são necessárias em cada passo para que o prolinfócito ou proplasmócito produza os linfócitos em repouso ou a plasma célula.

Correspondem essas células concebidas fisiologicamente nos vários passos da diferenciação linfóide às células caracterizadas pelo critério morfológico? A resposta é diferente para os três tipos morfológicos de células que compõem os três linfossarcomas mais comuns, assim chamados na nomenclatura OMS: "imunoblástico", "prolinfocítico (centrofolicular)" e "linfoblástico".

Linfossarcoma Imunoblástico

Os Imunoblastos T e B resultam da transformação blástica por um antígeno dos Linfócitos T e B, respectivamente. Imunoblastos T foram descritos nas reações do enxerto contra hospedeiros (5) como grandes blastos com citoplasma pironinofílico o qual contém elevado conteúdo de ribossomos e polirribossomos vistos no microscópio eletrônico. Imunoblastos B podem ser induzidos pela transformação de linfócitos B pelos antígenos B. Eles podem ser diferentes dos Imunoblastos T por uma tendência de formar um ergastoplasma e evoluir para plasma célula.

Linfossarcomas Imunoblásticos T e B são reconhecidos por Lukes e Collins (17), Lennert e col. (16), Mathé e col. (20) e incluídos na nomenclatura OMS (7). Suas células são grandes, têm forma regular, com núcleo blástico (cromatina regular) contendo, geral-

mente, muitos nucléolos; seu citoplasma é vermelho em corte corado pelo Giemsa; eles geralmente contêm vacúolos e sempre muitos ribossomos e polirribossomos visíveis ao microscópio eletrônico.

Pode-se distinguir microscopicamente Linfossarcoma imunoblástico B (Fig. 1) do imunoblástico tipo T (Fig. 2) devido a frequentes plasmócitos característicos vistos à luz do microscópio comum e a tendência de formação do ergastoplasma no tipo B visto no microscópio eletrônico. O teste da imunoperoxidase pode ser um método fácil a ser usado para confirmar a natureza das células B.

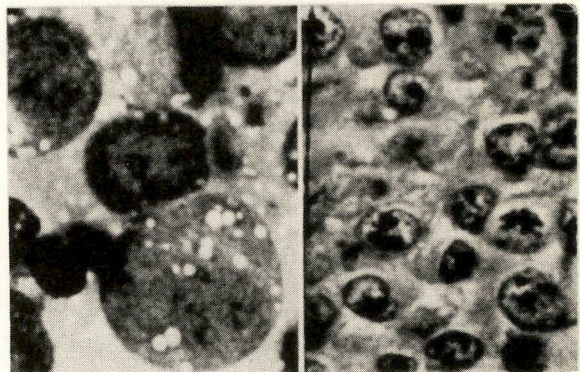


FIG. 1 — Linfossarcoma Imunoblástico B: aspecto citológico na lâmina (da esquerda) e aspecto histológico de uma secção (na direita).

Existem alguns patologistas que não usam o termo "imunoblasto", ou porque preferem um termo descritivo tal como "célula linfóide pironinofílica grande" (9) que é homônimo e que conseqüentemente não induz confusão, ou porque não aceitam este conceito: é o caso de Bennett e col. (3); se eles descrevem, como é

provavelmente o caso, Linfossarcoma Imunoblástico sob o nome de "células gigantes indiferenciadas", eles usam um termo incorreto, já que Imunoblastos são células diferenciadas e carregam marcadores T e B diferenciados.

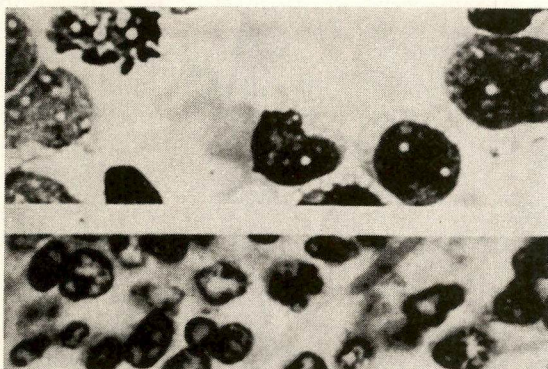


FIG. 2 — Linfossarcoma Imunoblástico T: aspecto citológico (acima) na lâmina e aspecto histológico de uma secção (abaixo).

Linfossarcoma Prolinfocítico (Centrofolicular)

Se todos os prolinfócitos, no sentido morfológico do termo, não são células centrofoliculares (nós descrevemos uma leucemia linfóide aguda prolinfocítica nula T (2, 21), na maioria as células centrofoliculares podem ser consideradas como prolinfócitos de memória B. Podemos ter como fato verdadeiro que aqueles folículos secundários com centros germinativos somente aparecem após estimulação antigênica. Assim, eles contêm células filhas de Imunoblastos B. Como seu aspecto é intermediário entre aqueles blastos e aqueles linfócitos, o termo "prolinfócitos" é o que os qualifica melhor.

Conseqüentemente, a classificação OMS dos Linfossarcomas chama de Linfossarcoma prolinfocítico B (centrofolicular), aos tumores compostos daquelas células: nós preferimos este termo do que "centrocítico" ou "Linfoma centrocitocentroblastico" proposto por Lennert e col. (16) e do que Linfoma de célula do folículo proposto por Bennett e col. (3), porque eles usam um parâmetro o qual não é o parâmetro de diferenciação morfológica usado para os outros tipos de linfossarcoma.

Além do mais, se isto é aceito para afirmar que a forma nodular de linfossarcoma prolinfocítico é composta de células centrofoliculares, é menos fácil e é imprudente afirmar que uma dada forma difusa de linfossarcoma é composta de células centrofoliculares, exceto se se pode ter uma prova de que as células são B, o que está por vezes afastado no caso da prática rotineira. E a descrição de diversos tipos daquelas células por Lukes e Collins (17) de acordo com os aspectos do núcleo ("cleaved" ou não "cleaved") e do tamanho (pequeno, grande ou médio) (fig. 3 e 4) é suficiente para contornar a dificuldade e o risco de concluir sobre a natureza centrofolicular do Linfoma difuso.

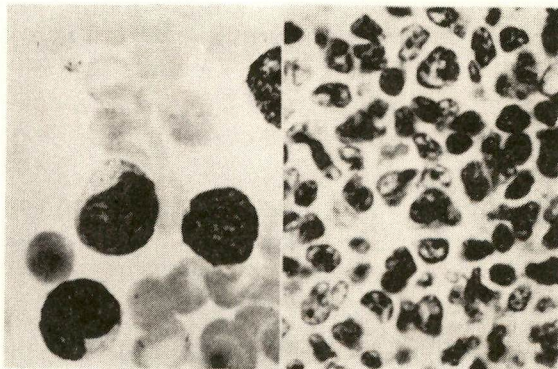


FIG. 3 — Linfossarcoma Prolinfocítico Centrofolicular, tipo de células com núcleos grandes "cleaved".
Da esquerda — aspecto citológico na lâmina.
Da direita — aspecto histológico de uma secção.

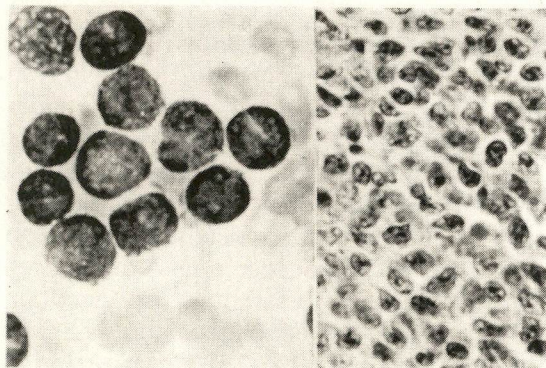


FIG. 4 — Linfossarcoma prolinfocítico centrofolicular, tipo de células pequenas com algumas células com núcleos "cleaved".
Da esquerda — aspecto citológico
Da direita — aspecto histológico de uma secção.

Linfossarcoma Linfoblástico

Os citologistas chamam "linfoblastos" às células de certos tipos da assim chamada Leucemia Linfóide Aguda (20, 21). Elas são células blásticas com cromatina regular, de tamanho médio ou pequeno, tendo usualmente não mais que um nucléolo em seu núcleo.

A classificação morfológica considera es-

tas células como progenitoras de linfócitos não primados.

Esse conceito não pode ser tido como errado atualmente, mas nossos presentes conhecimentos indicam que há vários tipos de "linfoblastos" no que se refere à diferenciação: a) alguns são células tímicas ou pós tímicas e com elas formam rosetas SRBC (2) e podem ser fosfatase ácida positiva (6); b) alguns linfoblastos "nulos" podem ser células pré-tímicas por possuírem uma atividade desoxinucleotídica transferase terminal que é possivelmente um marcador de certas populações de protimócitos (28); c) alguns outros linfoblastos "nulos" podem ser linfócitos secretores pré-B, por eles carregarem o "antígeno B" descrito por Billing (4) Kaddin (14) e por Schlossmann (30).

Mas nós não podemos eliminar a possibilidade segundo a qual alguns dos assim chamados morfologicamente linfoblastos, poderem ser "Stem cells" indiferenciadas como o sugerido pelos estudos de Greaves (10) sobre células tipo linfoblastos, em crises blásticas da Leucemia mielóide crônica: as células carregam o cromossomo Ph1, e têm atividade desoxinucleotídica transferase terminal (12).

Porém, tanto quanto nós chamamos de "linfoblástico" aos típicos blastos da assim chamada Leucemia Linfóide aguda, nós não podemos usar outro termo para estas células morfologicamente e imunologicamente similares que caracterizam uma forma de Linfossarcoma, conseqüentemente chamado de Linfossarcoma Linfoblástico na nomenclatura OMS (fig. 5).

Essa forma de linfossarcoma que nós descrevemos em nossa primeira classificação (23), não foi identificada na classificação

de Rappaport (29), mas é agora reconhecida por esse autor (25). Está incluída em muitas outras classificações (3, 16), mas não é reconhecida por Lukes e Collins (17).

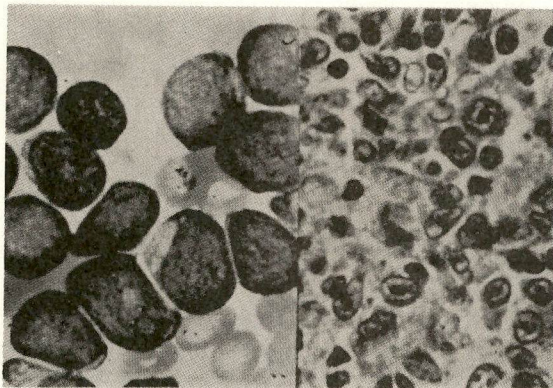
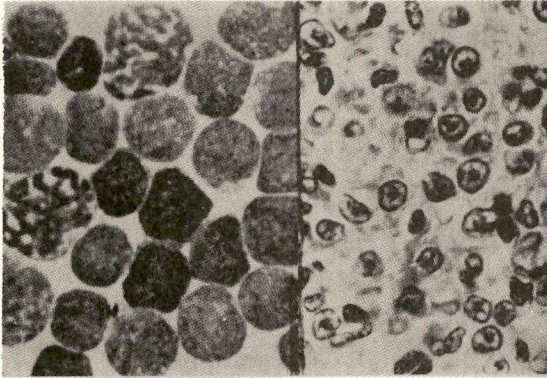


FIG. 5 — Dois Linfossarcomas linfoblásticos.

As células do caso abaixo são maiores que aquelas do caso acima.

Da esquerda: aspecto citológico de uma lâmina.

Da direita: aspecto histológico de uma secção.

De qualquer modo, reconhecer um linfossarcoma como linfoblástico não é suficiente, especialmente para predição prognóstica (24), conseqüentemente, para indicações terapêuticas. Teremos que distinguir entre os tipos T e o nulo (1).

Os tipos T podem ser microscopicamente reconhecidos quando as células tiverem núcleo "convoluted" (fig. 6) (16), mas o núcleo "convoluted" do linfossarcoma linfoblástico T que freqüentemente envolve o mediastino por aumento do timo não resume o tipo T; há um núcleo não "convoluted" no Linfossarcoma Linfoblástico T, daí o grande interesse da pesquisa da atividade fosfatase ácida, a qual caracteriza estas formas de células T e, se existem células disponíveis, deve-se proceder o ensaio de roseta SRBC. Muitos linfossarcomas T podem também possuir o antígeno associado da Leucemia do timo humana (15) e o antígeno da Leucemia do timo descrita por Sen e Borella (32).

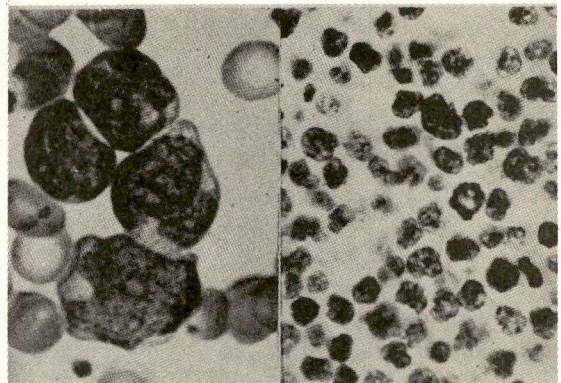


FIG. 6 — Linfossarcoma linfoblástico com células com núcleo "convoluted".

Da esquerda: aspecto citológico de uma lâmina

Da direita: aspecto histológico de uma secção.

Um linfossarcoma linfoblástico microscopicamente típico pode ser negativo nos bioensaios de células T incluindo o teste de roseta SRBC, e também ser negativo nos ensaios de células B (produção de Ig). É tipado como Linfossarcoma Linfoblástico de célula nula (1), e no futuro dirá se as células são protimócitos (28), células secretantes pró-B (novos antígenos "B"), (4, 14, 30), ou "Stem cells" menos diferenciadas.

Distribuição de Idade

A figura 7 mostra que a distribuição de idade é diferente para os três tipos. O tipo imunoblástico diz respeito a todas as idades com leve aumento de incidência após 30 anos. O tipo prolinfocítico não diz respeito à infância e está distribuído entre 20 — 60, com um pico incidente em 45. O tipo linfoblástico tem uma freqüência de predominância em criança e jovem com dois picos, em 5 e 25 anos.

VALOR PROGNÓSTICO DA CLASSIFICAÇÃO ADAPTADA DA OMS

Atualmente, o reconhecimento de um linfossarcoma linfoblástico nulo de um subtipo T é essencial, porque o prognóstico é muito diferente para estes dois subtipos, como é visto na fig. 8, o que também mostra o grande valor da nomenclatura OMS para os outros principais tipos de linfossarcoma e seus subtipos. Isto nos possibilita distinguir dois grupos de acordo com o prognóstico atual: o grupo de bom prognóstico inclui o prolinfocítico e o linfossarcoma linfoblástico nulo e o grupo de pior

prognóstico inclui o linfoblástico T e ambos linfossarcomas imunoblásticos, T e B.

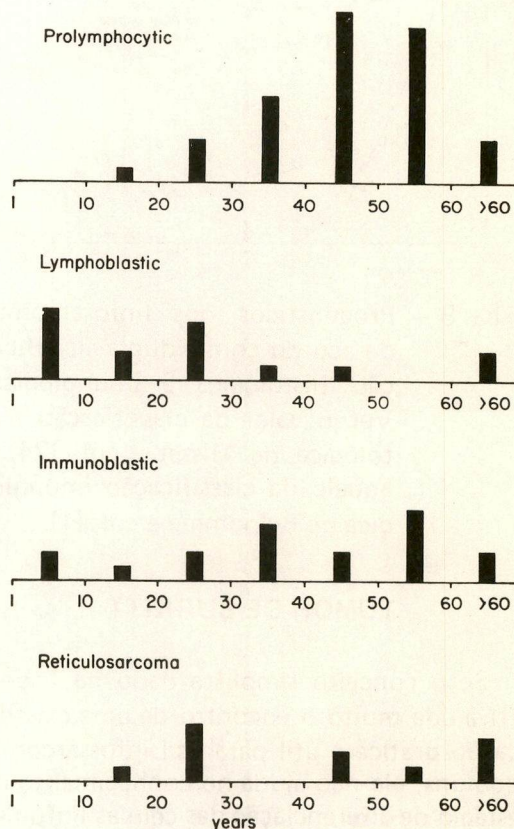


FIG. 7 — Distribuição de idade dos principais tipos de linfossarcoma comparada com aquela do reticulosarcoma.

O tratamento que temos aplicado até agora (24) dá um resultado remarcável para o primeiro grupo, enquanto que seus resultados não são melhores que os de anos atrás para o segundo grupo, que necessita de intensa pesquisa de novas drogas, novas combinações e novos protocolos.

G. MATHE

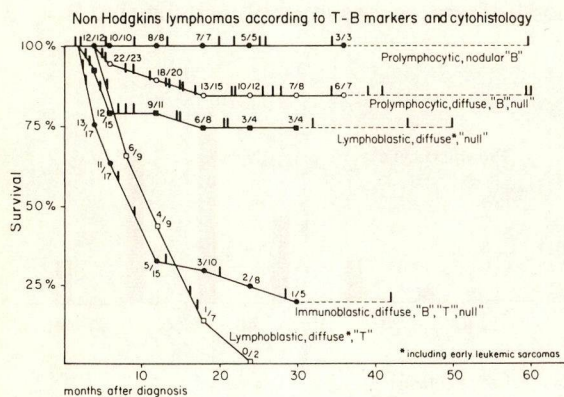


FIG. 8 — Prognósticos dos linfossarcomas de acordo com a dupla classificação histológica e imunológica. Ver o valor da classificação histológica de Misset e col. (24) e aquele da classificação imunológica de Belpomme e col. (1).

TUMOR DE BURKITT

Se o conceito simplista dado na Tabela III ajuda muito o encontro de uma classificação prática e útil para os Linfossarcomas comuns, ele não ajuda no conhecimento do estágio de diferenciação das células linfóides B envolvidas no linfossarcoma de Burkitt (26).

O verdadeiro tumor de Burkitt Africano é composto de células blásticas que se assemelham a imunoblastos pelo seu citoplasma (basofílico, pironinofílico e pelos vacúolos) mas são menores que as células dos linfossarcomas imunoblásticos de células B comuns (Fig. 9). Seu tamanho é aquele dos linfoblastos. Se não identificarmos o estágio de diferenciação destas células não haverá dificuldade para identificar o tumor

Africano, que é usualmente EBNA positivo (11). Fig. 9.

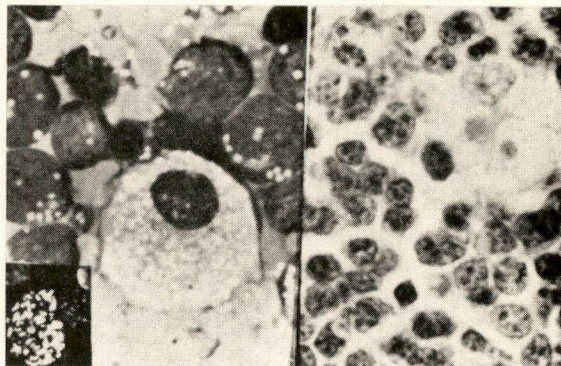


FIG. 9 — Tumor de Burkitt. Células de Burkitt infiltradas com macrófagos não neoplásicos.

Da esquerda: aspecto citológico na lâmina.

Da direita: aspecto histológico de uma secção.

Na esquerda, no canto abaixo o teste EBNA.

O problema é muito mais complexo com o assim chamado de Tumor de Burkitt não Africano que o mais freqüentemente é EBNA negativo (11). Foi recentemente mostrado que o prognóstico do Tumor de Burkitt não Africano não é similar àquele do tipo Africano (40). Se isto não prova que é a mesma moléstia, este dado é um argumento forte em favor da manutenção desta entidade.

As células neoplásicas foram mostradas nascerem em centros germinativos por Man e col. (19). Assim, os tumores de Burkitt estão na intersecção dos 3 principais tipos de linfossarcoma.

BIBLIOGRAFIA

1. BELPOMME D., LELARGE N., MATHÉ, G. & DAVIES, A.J.S.: Etiological, clinical and prognostic significance of the T-B immunological classification of primary acute lymphoid leukaemias and Non-Hodgkin's lymphomas. P. 33 in Immunological diagnosis of leukaemias and lymphomas. S. Theirfelder, H. Rodt & E. Thiel, eds. Springer-verlag Heidelberg - New York, 1977.
2. BELPOMME D., MATHÉ, G. & DAVIES, A. J. S. Clinical significance and prognostic value of the T-B immunological classification of human primary acute lymphoid leukaemias. *Lancet*, 1977, I, 555.
3. BENNETT, M. H., FARRER-BROWN G., HENRY, K. & JELIFFE, A. M.: Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*, 1974, I, 1295.
4. BILLING R., RAFIZADEH B., DRES I., HARTMAN G., GALE R. & TERASAKI P.: Human B-lymphocyte antigen expressed by lymphocytic and myelocytic leukaemic cells. *J. exp. Med.*, 1976, 144, 167.
5. BINET, J. L. & MATHÉ G.: Optical and electron microscopy studies of the immunological competent cells during the reaction of the graft versus host. *N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 99, 426.
6. CATOWSKY D., GALETTO, J., OKOS A., MILANI E. & GALTON, D. A. G.: Cytochemical prolif of B and T leukaemic lymphocytes with special reference to acute lymphoblastic leukaemia. *J. Clin. Pathol.* 1974, 27, 767.
7. DAMESHEK, W. "Immunoblasts" and "Immunocytes": an attempt at a functional nomenclature. *Blood*, 1963, 21, 243.
8. DANTCHEV D. & BELPOMME D.: Critical study of the mononuclear leukocyte morphology based on scanning electron microscopy in normal subjects and in patients with lymphoid or monocytoid proliferative disorders. Comparison with the T, B or null cell membrane phenotypes. *Biomedicine*, 1976, 26, 202.
9. DORFMAN, R. F.: The non-Hodgkin's lymphomas. P. 262 in Reticulo endothelial system. J. W. Rebeck, C. W. Berard & M. R. Abell, eds. Williams and Wilkins, Baltimore, 1975.
10. GREAVES, M.F., BROWN G., RAPSON, N. & LISTER, T. A.: Antisera to acute lymphoblastic leukaemia cells. *Clin. Immunol. Immunoth.*, 1975, 4, 67.
11. HAUSEN H. zur Oncogenic herpes virus. *Biochim. Biophys. Acta*, 1975, 417, 25.
12. JANOSSY, G., ROBERTS, M. & GREAVES, M. F. Target cell in chronic myeloid leukaemia and its relationship to acute lymphoid leukaemia. *Lancet*, 1976, I, 1058.
13. JONDAL, M., HOLM, G. & WIGZELL, H.. A large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep red blood cells. *J. Exp. Med.*, 1972, 136, 207.

14. KADIN M. E., GARRATY E. & SCALAPINO, J.: Detection of a new B-membrane antigen in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, 1977, 18, 29 (abst. 113).
15. KERSEY, J., SABAD, A., GAJL-PECZALSKA, K., HALLGREN H., YUNIS, E. & NESBIT M.: Acute lymphoblastic leukaemia cells with markers of T (thymus derived) lymphocytes. *Science*, 1973, 182, 1355.
16. LENNERT, K., MOHRI, N. STEIN H. & KAI-SERLING, E.: The histopathology of malignant lymphoma. *Brit. J. Haematol.*, 1975, 31 (suppl.), 193.
17. LUKES, R.J & COLLINS, R.D.: A functional classification of malignant lymphomas. P. 213 in *The reticulo-endothelial system*. J.W. Rebeck, C.W. Berard & M.R. Abell, eds. Williams and Wilkins, Baltimore, 1975.
18. LUTZNER M., EDELSON R., SCHEIN, P., GREEN L., KIRKPATRICK C. & AHMED A.: Cutaneous T. Cell lymphomas: The Sezary syndrome mycosis fungoides and related disorders. *Ann. Inter. Med.*, 1975, 83, 534.
19. MANN, R. B., JAFFE, E. S., BRAYLAN R.C.; NANBA, K., FRANK, M.M., ZIEGLER, J.L. & BERARD C. W.: Non-endemic Burkitt's lymphoma. A B-cell tumor related to germinal centers. *New Engl. J. Med.* 1976, 295, 685.
20. MATHE, G., BÉLPOUME, D., DANTCHEV D., KHALIL, A. M., AFIFI A. M., TALEB N., POUILLART P., SCHWARZENBERG L., HAYAT M., DE VASSAL F., JASMIN C., MISSET J. L. & MUSSET M.: Immunoblastic Lymphosarcoma. A cytological and clinical entity. *Biomedicine*, 1975, 22, 473.
21. MATHÉ, G. POUILLART, P., STERESCU M., AMIEL J. L., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., HAYAT M., DE VASSAL F., JASMIN C. & LAFLEUR M.: Sub division of clinical varieties of acute leukemia. Correlation With prognosis and cure expectancy *Europ. J. Clin. Biol. Res.*, 1971, 16, 554.
22. MATHÉ G., RAPPAPORT, H., O'CONNOR G. T. & TORLONI, H.; Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization, Geneva, 1976.
23. MATHÉ G. & SEMAN G.: Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hématosarcomes. Maloine, Paris, 1963.
24. MISSET J. L., MATHÉ G., TUBIANA M., CAILLOU B., POUILLART, P. GIL M., TENTAS C. & DELGADO, M.: Preliminary results of chemoradiotherapy followed or not by active immunotherapy of stage III and IV lymphosarcoma and reticulosarcoma. Correlation of the results with WHO categorisation. In *Lymphoid neoplasias*. G. Mathé, M. Seligmann & M. Tubiana, eds. Springer-verlag. Heidelberg-New-York, 1977, in press.
25. NATHWANI, B. N., KIM, H. & RAPPAPORT, H. Malignant Lymphoma lymphoblastic. *Cancer*, 1976, 38, 964.
26. O'CONNOR G. T. Histopathological classification of Burkitt's tumour. *Bull. World Health Org.*, 1969, 40, 601.
27. OBERLING G: Les réticulosarcomes et les réticulo-endothéliosarcomes de la moelle osseuse (sarcome d'Ewing). *Bull. Ass. Franç. Cancer*, 1928, 17, 259.

28. PAZMINO, N. H., MAC EWAN, R. N. & IHLE J. N.: Terminal transferases: enzyme marker for a specific prothymocyte cell populations. Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res., 1977, 18, 81 (abst. 322)
29. RAPPAPORT H.: Tumors of the hematopoietic systems. In Atlas of tumor pathology. Section 3, Fasc. 8. Armed Forces Institute Pathology, Washington, 1966.
30. SCHLOSSMANN, S.S. personal communication.
31. SELIGMANN M., PREUD'HOMME J. L. & BROUET J.C.B. and T cell markers in human proliferative blood diseases and primary immunodeficiencies with special references to membrane bound immunoglobulins. Transplant. Rev., 1973, 16, 85.
32. SEN L. & BORELLA L.: Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukaemia. New Engl. J. Med. 1975, 292, 828.
33. STEINMAN R. M. & COHN Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. J. exp. Med., 1973, 123, 123.
- STEINMAN R. M., LUSTIG D.S. & COHN Z. A.: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in vivo. J. exp. Med., 1974, 139, 1431.
35. STEINMAN R.M., Adams J.C. & COHN Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. III. Identification and distribution in mouse spleen. J. exp. Med., 1975, 141, 804.
36. TAYLOR C.R. & BURNS J.: The demonstration of plasma cells and other immunoglobulin - containing cells in formalin-fixed, paraffin embedded tissues using peroxidase-labeled antibody J. clin. Path., 1974, 27, 14.
37. VAN FURTH R., COHN, Z.A., HIRSCH J.G. HUMPHREY, J.H. SPECTOR W.G. & LANGEVOORT, H. L.: The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. Bull. World Health Org., 1972, 46, 845.
38. WYBRAN, J., CAN M.C. & FUDENBERG H. H.: The human rosette forming cells as a marker of a population of thymus derived cells J. clin. Invest. 1972, 51, 2537.
39. YAM, L. T., TAVASSOLI M. & JACOBS P.: Differential characterization of the "reticulum cell" in lymphoreticular neoplasma Amer. J. clin. Pathol. 1975, 64, 171.
40. ZIEGLER J.L. Treatment result of 54 American patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. New Engl. J. Med. 1977, 297, 75.