
*Classificação e Morfologia dos Linfomas não Hodgkin **

Karl LENNERT (**)

(Separata do volume 18: "Linfomas Malignos e Gamopantias Monoclonais" — Editor: Prof. Dr. Helmut Löffler — Editora J. F. Lehmanns, Munique)

Até há poucos anos, nós usamos, na Alemanha, uma classificação dos Linfomas Não Hodgkin, que reconhecia 4 tipos principais, a saber: um linfossarcoma linfocítico e linfoblástico; um sarcoma do retículo e um linfoma folicular (Morbus—Brill—Symmers). Ao contrário, nos E.U. da América, foi desenvolvida por Rappaport (40, 28, 29) uma classificação que, de acordo com as afirmações do grupo de Stanford, era clinicamente mais adequada do que a classificação antes utilizada. A diferença primordial entre a classificação de Rappaport e a nossa consiste em que Rappaport confere a todos os linfomas uma variante nodular e difusa, enquanto que nós insistimos que o linfoma folicular é um tumor independente, cujos componentes mais importantes são os germinoblastos e germinócitos específicos do centro germinativo. Isto foi confirmado por técnicas morfológicas e imunológicas. Além disso, foi verificado que há também formas difusas dos linfomas foliculares, que consistem de "culturas puras" de germinócitos e que correspondem aos nossos anteriores linfossarcomas linfocíticos, ou consistem totalmente ou predominantemente de germinoblastos e então representam uma

parte dos linfossarcomas linfoblásticos. Resultado semelhante foi obtido independentemente de nós, por Lukes e Collins (21). Eles desenharam, por meio do espelho de desenhar células, os linfomas, e com isto verificaram a semelhança dos germinócitos e germinoblastos do linfoma folicular com as células de determinados linfomas difusos. Eles denominaram os nossos germinócitos de "cleaved follicle center cells" e nossos germinoblastos de "non-cleaved follicle center cells".

Ao contrário dos tumores do centro germinal, o sarcoma do retículo continuou um enigma por anos, apesar de esforços intensivos. Dr. Mohri, com o qual estudamos durante 5 anos nossos linfomas, escolheu como primeiro problema o sarcoma do retículo, e tentou, com todos os métodos morfológicos disponíveis, estabelecer ordem em nosso grande amontoado dos assim chama-

* Traduzido por Sibylle Heller com revisão anatómica feita por Jesus Carlos Machado (Instituto Butantan).

** Do Departamento de Patologia da Universidade de Kiel, Alemanha Ocidental.

dos sarcomas do retículo. Ele fotografou todos os casos com grande amplificação e comparou as fotos, para verificar o aspecto do protótipo do sarcoma do retículo e até que ponto se estende a variação. Nisto ele falhou. Isto, que nós havíamos denominado como sarcoma do retículo, provou ser um grupo heterogêneo.

Assim, tornou-se necessário encontrar novos caminhos para a solução do problema. Para isto ofereceu-se primeiramente a microscopia eletrônica. Esta nos levou finalmente ao caminho certo. Em uma parte dos assim chamados sarcomas do retículo, encontramos um retículo endoplasmático, como é típico para as células plasmáticas e sua fase preliminar (24). Nós, já em 1966, apresentamos à discussão a expressão Sarcoma Imunoblástico para uma parte dos sarcomas do retículo (14).

Muito mais além nos levaram, porém, as análises de imunoglobulinas de homogenados de tecido, que Stein conduziu em nosso laboratório. Visto que nós havíamos encontrado, nos primeiros 4 casos examinados, um forte aumento de IgM no homogenado do tumor, apresentamos novamente o conceito de sarcoma imunoblástico, em Nagoya, 1971, e sugerimos que uma parte considerável dos assim chamados retículos-sarcomas poderia ser de natureza imunoblástica.

Na primavera de 1972, apresentamos em Viena os resultados das nossas investigações sobre imunoglobulinas (16,44). Pudemos incluir aqui um outro novo aspecto. Verificamos que um aumento monoclonal de IgM no sangue não só ocorre no substrato, que é característico para a macroglobulinemia de Waldenström, mas também nos outros linfomas malignos. Do outro lado havíamos observado linfomas, que morfológicamente correspondiam totalmente ao substrato da

macroglobulinemia de Waldenström, porém não forneciam IgM ao sangue, mas haviam depositado a imunoglobulina nas células. Finalmente, encontramos casos com a mesma morfologia como na macroglobulinemia, que não formaram IgM, mas IgG ou IgA e muitas vezes também as forneciam ao sangue. A entidade da macroglobulinemia Waldenström com isto estava posta em dúvida.

Nós sugerimos daí não mais usar o termo macroglobulinemia de Waldenström como denominação de uma unidade nosológica, e em vez disso usar o substrato morfológico da macroglobulinemia para a definição. Visto que este quase sempre consiste de uma proliferação de linfócitos e células plasmáticas ou células plasmocitoides, sugerimos o termo imunocitoma linfoplasmocitóide e usamos este termo, independente da existência ou não de um aumento monoclonal de IgM ou outras imunoglobulinas no sangue.

Os nossos achados apresentados em Viena incentivaram um número de hematólogos clínicos, a fim de tomar o mesmo caminho que nós e examinar os achados quanto à sua relevância clínica. Nós nos juntamos à iniciativa de A. Stacher para formar um linfo-grupo austríaco-alemão ou de Kiel. Desta maneira recebemos um grande número de outros casos. Nós os investigamos, por meio de todos os métodos morfológicos disponíveis, entre outros, citoquímicos, eletromicroscópicos, assim como imunquímicos. Isto tornou possível, em tempo relativamente curto, analisar sistematicamente extenso material de linfomas Não Hodgkin. Apresentamos uma primeira comunicação intermediária no Lancet (45), quando verificamos que os linfomas Não Hodgkin, na maioria, representam linfomas

de células B. Isto ocorreu em 1972. Entretanto, foram elaborados novos métodos que permitiram caracterizar melhor ainda as células tumorais, com base nas propriedades de sua superfície, onde inicialmente a representação do C3-receptor era de grande importância (42, 11). Também nós usamos extensivamente as novas técnicas para caracterizar as superfícies das células e chegamos à total concordância com o método relativamente grosseiro usado por nós até então, da análise química de homogenados. Dr. Stein relatará em seguida, separadamente. Tentamos, antes de tudo, correlacionar os achados nos linfomas com a citologia normal dos nódulos linfáticos, pois os numerosos conhecimentos fundamentais da pesquisa experimental imunológica não podiam ser desconsiderados na interpretação dos tumores das células imunologicamente ativas.

Na Fig. 1 são vistos os 2 sistemas principais de células, as séries T e B, que devem ser derivados de linhagem de célula da medula óssea, ainda a ser mais definida. A **série T** de células, segundo investigação de Gatien e al. (6, 7), deve amadurecer através de uma **célula precursora** ("precursor-cell") para os **linfócitos T1**. O interessante é que a "precursor cell" tem na superfície Ig e apresenta o receptor-complemento (EAC+), enquanto a célula T madura (linfócito T1) perdeu ambas as marcas e, em vez disso, forma espontaneamente rosetas com eritrócitos de carneiro (rosetas-E). Estes linfócitos-T1 transformam-se pelo estímulo de antígenos em **grandes blastos**, dos quais uma parte perece e uma outra forma linfócitos-T-2. Estes linfócitos-T-2 podemos considerar como sendo as **células de memória** da série T de células e que já travaram conhecimento com o antígeno.

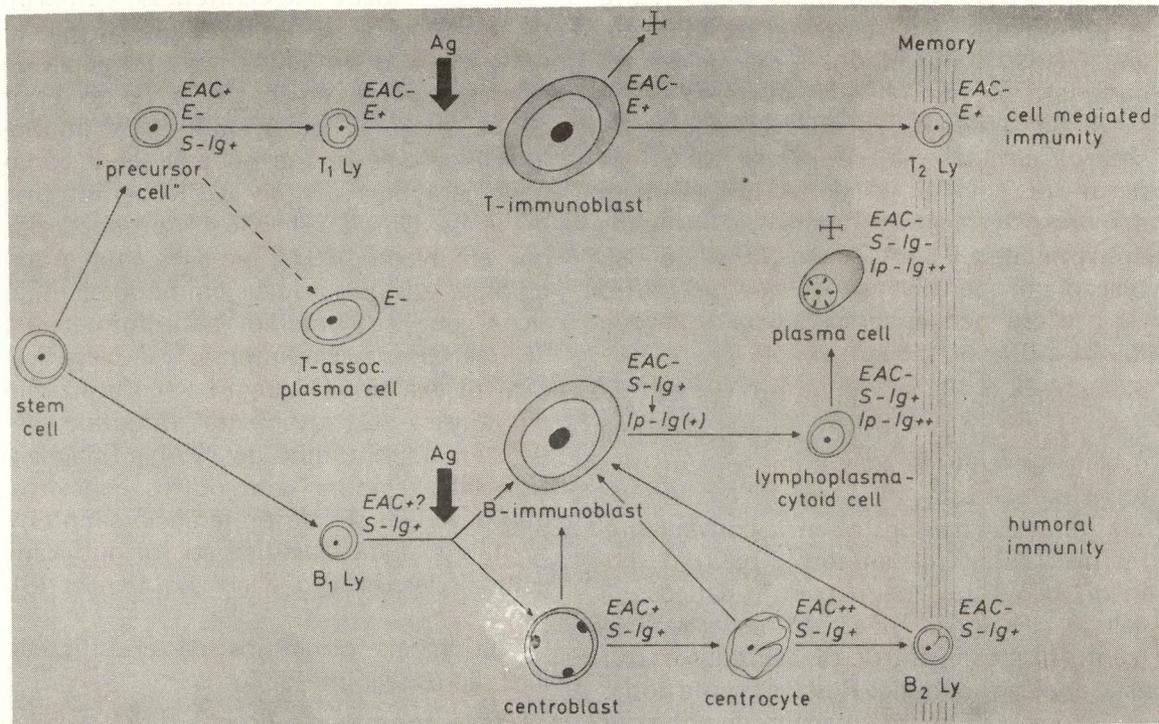


Fig. 1: Esquema das séries B e T de células

Os *linfócitos-B* podemos denominar como *linfócitos-B-1* antes do contato com antígeno. Após o contato com antígeno transformam-se em imunoblastos-B, como pode ser observado na reação primária. Ao mesmo tempo, ocorre uma transformação em células do centro germinal, que até então chamamos de *germinoblastos*, mas que, de acordo com a conferência de Kiel, são agora chamados de centroblastos. Estes centroblastos possuem núcleos redondos sem indentações com múltiplos nucléolos de tamanho médio, situados muitas vezes na membrana nuclear. O citoplasma tem coloração basófila forte e nitidamente contrastada. Destes centroblastos formam-se *centrócitos* (nossos antigos germinócitos) que possuem núcleos polimorfos, muitas vezes indentados e de configuração irregular com pequenos nucléolos. O citoplasma nestas células quase não é reconhecível nos cortes. Destes centrócitos formam-se então, outra vez, linfócitos, que muitas vezes mostram ainda núcleos indentados e que devem ser considerados como *células memória* da série-B (linfócitos-B2). Todas as células do centro germinal têm como marcador Ig e receptor-C3 na superfície. A Ig é também demonstrável na membrana de linfócitos dos linfócitos B1 e B2, enquanto que a situação no que diz respeito aos receptores C3 não está bem esclarecida para os linfócitos B1 e B2.

Provavelmente os linfócitos B2 não têm receptores-C3. As células do centro germinal devem ser consideradas como precursoras dos imunoblastos B, como Neuking e sua escola demonstraram convenientemente (26). No entanto, para o homem não está bem claro qual das 3 células derivadas dos centros germinais (centroblastos, centrócitos, linfócitos B2) está aqui em questão. Possivelmente todas as 3 formas. Em todo caso podemos estar certos que os centros germinais podem ser

considerados como locais de multiplicação dos precursores dos imunoblastos-B. Os imunoblastos-B não mais possuem receptores-C3 na superfície. Transformam-se, através de plasmoblastos, em pequenas células plasmocitóides, que antes chamávamos de células linfáticas do plasma. Estas células linfáticas do plasma perderam suas imunoglobulinas da superfície. Elas formam predominantemente Igm. Isto pode ser demonstrado intracitoplasmaticamente por técnicas de microscopia de fluorescência e imuno-peroxidase. As pequenas células "plasmacitóides" formam então as típicas grandes células plasmáticas de Marschalkó, que chamávamos antes células reticulares do plasma. Estas são predominantemente as responsáveis pela formação de IgG e IgA; também elas não mais possuem imunoglobulinas na superfície, mas formam abundantes globulinas no seu citoplasma. As células plasmáticas parecem então, cumprindo sua função. São então células finais, ao contrário dos linfócitos. Este esquema de células está basicamente bem definido por dados morfológicos, citoquímicos, imunológicos e cinéticos, e poderia servir como base para uma divisão atual dos linfomas malignos. Uma tal divisão foi proposta por nós, em maio de 1974, em Kiel, a um grupo de especialistas europeus em nódulos linfáticos, que se juntaram para formar um "Clube europeu de linfomas". A classificação foi examinada quanto à sua utilização na prática e novamente discutida em Amsterdam, em julho de 1974, e finalmente aceita, embora com outros conceitos, que deveriam ser de preferência simples e aceitáveis. Esta classificação foi publicada como "classificação Kiel" no Lancet (8).

Os principais princípios da classificação Kiel são os seguintes:

1. Diferenciam-se 2 grupos principais de linfomas malignos, a saber, aqueles de bai-

xo grau de malignidade e aqueles de alto grau de malignidade. No primeiro grupo estão contidos 5 sub-grupos, no segundo 3 sub-grupos. No 1º grupo encontram-se os linfomas linfáticos, linfoplasmocitoides (imunocíticos) plasmocíticos, centrocíticos e centroblástico-centrocíticos. O segundo grupo consiste de linfomas centroblásticos, linfoblásticos e imunoblásticos. Os sub-grupos linfocíticos e linfoblástico constituem-se de outras subunidades (veja quadro I)

2. Todos os tipos de linfoma podem possuir um quadro leucêmico no sangue. O conceito leucemia é, por isso, geralmente evitado, pois apenas em poucos casos o quadro histológico permitia concluir ser uma leucemia.

3. Alguns dos linfomas mencionados podem apresentar, no sangue, um aumento monoclonal de imunoglobulinas, principalmente de IgM. Por isso, o conceito macroglobulinemia de Waldenström, como entidade própria, não está especificado.

4. As denominações *altamente diferenciado* ou *pouco diferenciado* não foram usadas, visto que o grau de diferenciação de linfócitos não pode ser determinado pelos critérios morfológicos usuais.

Esta classificação é similar àquela de Lukes e Collins (22), no entanto, os conceitos são nitidamente diferentes. Nós definimos todos os tumores apenas morfológicamente e definimos, entre parênteses, os tipos, se podemos estar certos que os tumores em questão podem ser classificados como tipo-B ou T.

No quadro I comparamos a classificação de Kiel com os conceitos da nossa classificação anterior, alemã. Entre parênteses, colocamos as abreviações, como estão usadas ainda hoje. No quadro II apresentamos uma comparação com as classificações de Lukes e Collins, assim como com a classificação de Rappaport.

Quadro 1: Comparação da classificação Kiel com a antiga classificação alemã dos linfomas.

CLASSIFICAÇÃO DE KIEL	ANTIGA CLASSIFICAÇÃO ALEMÃ
Linfomas de baixo grau de malignidade	
1. Linfocítico	
a) CLL	CLL
b) HCL (?)	reticulose linfóide (?)
c) M.f.M.Sézary's	M.f.M.Sézary's
d) Zonas-T linfoma	linfogranulomatose "atípica"
2. Linfoplasmocitóide (Imunocitoma)	Z.T. macroglobulinemia Waldenström
3. Plasmocítico (Plasmocitoma)	Plasmocítico (Plasmocitoma)
4. Centrocítico	Z.T. linfossarcoma linfocítico
5. Centroblástico - centrocítico	Geralmente = linfoma folicular (Brill-Symmers)
Linfomas de alto grau de malignidade	
1. Centroblástico	Linfossarcoma linfoblástico e reticulossarcoma.
2. Linfoblástico (sarcoma linfoblástico)	
a) tipo Burkitt	Tipo Burkitt
b) tipo de célula "convoluted" (SP-tipo)	Parte dos linfossarcomas linfoblásticos (+ ALL)
c) não classificado	Parte dos linfossarcomas linfoblásticos (+ ALL)
3. Imunoblástico (sarcoma imunoblástico)	Maior parte dos reticulossarcomas

Quadro 2: Comparação entre a classificação de LUKES e COLLINS, a de RAPPAPORT e a Classificação Kiel.

Lukes e Collins	"Classificação Kiel" 1974	Classificação Rappaport
Linfomas de Baixo Grau de Malignidade		
Linfócitos pequenos da célula B	Linfocíticos	Linfomas malignos, linfocíticos bem diferenciados, difusos
CLL	CLL e outros	
Síndrome de Sézary da célula T (& micoses fungóides)		
Linfocítico Plasmocitóide da célula B	linfo-plasmacitóides (imunocíticos)	Linfomas malignos, linfocíticos com disproteïnemia
Células B pequenas indentedas FCC*	centrocíticos	Linfomas malignos, linfocíticos mal diferenciados? intermediários? difusos (e nodulares?)
Células B pequenas indentedas FCC	centroblásticos / centrocíticos	
células grandes indentedas FCC	foliculares	Linfomas malignos, linfocíticos bem diferenciados
foliculares	foliculares & difusos	ou
foliculares & difusas	difusos	linfocíticos mal diferenciados
com ou sem esclerose	com ou sem esclerose	linfocíticos-histiocíticos
		histiocíticos
		nodulares
Linfomas de Alto Grau de Malignidade		
Células B grandes não indentedas FCC	centroblásticos	Linfomas malignos, histiocíticos diferenciados, nodulares ou difusos
Células B pequenas não indentedas FCC	linfoblásticos	Linfomas malignos indiferenciados
Tipo Burkitt	Tipo Burkitt	Linfoma de Burkitt
Tipo não Burkitt		
Linfócito da célula T "concoluted"	Tipo célula "convoluted"	Linfomas malignos, linfocíticos mal diferenciados
		indiferenciados - não Burkitt
Células U indefinidas	outros	
Não classificadas		
Sarcoma imunoblástico da célula B	imunoblástico	Linfomas malignos, histiocíticos-difusos
Sarcoma imunoblástico da célula T		

* FCC = Células centro-foliculares

OS DIFERENTES TIPOS DOS LINFOMAS MALIGNOS:

I. OS LINFOMAS DE BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE

1. Os linfonas linfocíticos malignos.

Os casos deste grupo, na maioria, pertencem à leucemia linfática crônica (CLL) do tipo de células B. Consistem, histologicamente, de linfócitos e diferentes quantidades de pró-linfócitos, bem como dos assim chamados linfoblastos. Estes linfoblastos representam imunoblastos insuficientemente desenvolvidos, rudimentares, e que podem ser também denominados paraimunoblastos. Pró-linfócitos e "linfoblastos" formam freqüentemente centros claros de proliferação. Falamos, então, de um quadro pseudofolicular. A reação PAS, no corte de parafina, é sempre negativa. Inclusões globulares, resistentes à diástase, não são encontradas no núcleo ou citoplasma. Isto é compreensível, se aceitarmos que a secreção de imunoglobulina nos linfócitos de CLL está bloqueada.

Possivelmente, a "Hairy-Cell-Leucemia" deve ser incluída nos linfomas linfocíticos. Especialmente, foi postulado que ela pertence à série de linfócitos-B (2,9,43), enquanto do outro lado supõe-se possuir uma natureza monocítica-histiocítica (5,30). No que diz respeito aos nódulos linfáticos, podemos observar nela uma infiltração da região B (17). Linfoblastos não ocorrem. A infiltração é relativamente monótona.

A Mycosis fungóides e a Síndrome de Sézary devem ser consideradas como neoformações linfocíticas. Naturalmente, aqui não se referem aos linfócitos B, mas sim aos linfócitos T. Isto corrobora os nossos resultados, segundo os quais a proliferação começa na assim chamada região T de células

(zona paracortical) dos nódulos linfáticos. As células típicas da Síndrome de Sézary e da Mycosis fungóides, também denominadas células Lutzner, representam linfócitos-T com um núcleo polimorfo "cerebriforme". Elas foram descritas, entre outros, por Löffler (20), morfológicamente e citoquimicamente, nos esfregaços de sangue.

Outras neoplasias linfocíticas T são representadas pelas CLL do tipo de células T. Um "novo" linfoma linfocítico-T pudemos apresentar no último ano. Queremos denominá-lo, por enquanto, "linfoma linfocítico do tipo Zona-T", resumindo, linfoma-Zona-T. Pois encontramos ao lado de linfócitos polimorfos do tipo-T, que representam a massa principal das células tumorais, todos os elementos da Zona-T, a saber, principalmente, muitas vênulas post-capilares, fibras pré-colágenas e células reticulares interdigitais. Em alguns casos encontramos também células plasmáticas associadas-T. Os grandes blastos demonstráveis, sempre no meio destes, podem ser chamados imunoblastos-T. Estes blastos podem conter também mais núcleos e podem, então, facilmente ser confundidos com células gigantes de Sternberg, ainda mais, porque há uma pequena e até forte infiltração com leucócitos eosinófilos. É notável que este tumor mostra uma decorrência relativamente rápida, começando nos nódulos linfáticos e, freqüentemente, inclui o baço, porém, obviamente, evita por longo tempo ou permanentemente a medula.

2. Linfoplasmocitóides e linfoma linfoplasmocítico maligno (imunocitoma)

Este tumor consiste, principalmente, de linfócitos B, que, no entanto, ao contrário de CLL, não são bloqueados, mas capazes de sofrerem transformação, na série de células plasmáticas. Por isso encontramos sempre, também, células plasmáticas ou células

plasmocitóides, assim como, por vezes, fases preliminares isoladas das células plasmáticas (plasmoblastos, imunoblastos). Diferenciamos 3 variantes do imunocitoma:

1. O imunocitoma linfoplasmocitóide. Em vez de células plasmáticas típicas, aqui estão desenvolvidas formas menores, que muitas vezes são dificilmente distinguíveis dos linfócitos (pelo seu citoplasma basófilo mais largo e, respectivamente, seu retículo endoplasmático áspero, no microscópio eletrônico).

2. O imunocitoma linfoplasmocítico. Consiste de linfócitos e células plasmáticas tipo Marschalkó, e representa o substrato típico antes descrito da macroglobulinemia de Waldenstrom.

3. O imunocitoma polimorfo. Aqui, ao lado de linfócitos e células plasmáticas, encontram-se dispersos, abundantemente, imunoblastos, centroblastos e muitas vezes, também, contrócitos bem misturados. O número de mitoses é correspondentemente mais alto.

Na maioria dos casos dos imunocitomas por nós examinados, pudemos demonstrar inclusões esféricas, resistentes contra diástase, no núcleo ou citoplasma das células tumorais. O número das células PAS-positivas pode ser extremamente alto, formando assim grandes áreas (tapetes) de elementos esféricos vermelhos que dominam o quadro. Estas esferas PAS-positivas representam imunoglobulina depositada, geralmente IgM, às vezes também IgG ou IgA. A demonstração de tais células linfomatosas Ig-positivas não significa necessariamente que também no sangue, às vezes, as imunoglobulinas estejam aumentadas. Ao contrário, as imunoglobulinas da mesma classe podem estar fortemente reduzidas no sangue. Isto

mostra que o mecanismo de secreção está em desordem.

O imunocitoma pode passar na fase terminal a um sarcoma imunoblástico. Então, predominam fortemente grandes imunoblastos basófilos.

3. Linfoma plasmocítico maligno (plasmocitoma)

Este tumor primário muito raro, dos nódulos linfáticos, consiste de "culturas puras" de células plasmáticas "reticulares". Plasmoblastos não são encontrados. O aspecto das fibras é altamente característico. É grosseiramente alveolar. Nas áreas contendo fibras, aparecem sempre também numerosos vasos pequenos. Às vezes encontramos sedimentação de amilóides. Um aumento monoclonal da imunoglobulina no sangue só será encontrado se o tumor alcançou um certo tamanho, com a respectiva propagação.

4. Linfoma centrocítico maligno (centrocitoma)

Este tumor consiste, essencialmente, de centrócitos pequenos ou médios, que são polimorfos, e também podem conter algumas formas maiores nos cortes, mas que não apresentam histologicamente centroblastos típicos. Isto é, não são encontradas células com uma margem basófila do citoplasma e nucléolos de tamanho médio na membrana, ou também de posição central. Ao contrário, o citoplasma praticamente não é reconhecível. Se estes tumores tiverem células relativamente grandes, então antigamente eles foram certamente incluídos nos reticulossarcomas. A maioria das variações e, principalmente, aqueles tumores de células pequenas haviam sido chamados linfossarcomas linfocíticos. As células tumorais crescem difusamente.

Sómente às vezes vê-se o começo de um aspecto nodular.

Que as células tumorais de fato representam centrocitos, repetidas vezes foi comprovado. Assim, pudemos mostrar que, entre os centrócitos, não muito raramente são demonstráveis células dendríticas do retículo. Esta forma especial das células reticulares é altamente característica para centros germinativos normais. As fibras reticulares aparecem, em geral, raramente dispersas e grossas. Em alguns casos, encontramos esclerose mais forte, como no linfoma centroblástico centrocítico. Se existe um quadro leucêmico do sangue, há aquela entidade que denominamos leucemia linfosarcomatosa (41).

5. Linfoma centroblástico-centrocítico maligno (antes germino-blastoma, linfoma folicular).

Ao contrário do centrocitoma, este tumor consiste de centrócitos e centroblastos. Os centroblastos podem ser distinguidos claramente, como células fortemente basófilas, dos centrócitos. Além disso, são maiores que os centrócitos. Como outro elemento dos centros germinais, são demonstráveis células reticulares dendríticas.

Além disso, são vistos sempre alguns histiócitos (células reticulares histiocíticas) que se destacam nitidamente por uma forte reação inespecífica — esterase contra as células reticulares dendríticas levemente positivas. A demonstração de células reticulares dendríticas é melhor feita no microscópio eletrônico. Aqui elas mostram as conexões desmosômicas mais características.

O linfoma centroblástico-centrocítico é geralmente (73%) de estrutura folicular, i.e., há imitação de centros germinais. Em 23% de nossos 585 casos avaliados, o quadro de

crescimento era folicular e difuso, e apenas em 4% de nossos casos encontramos somente crescimento difuso. Este crescimento difuso não está ligado de forma alguma a prognose menos precisa, como inicialmente foi suposto por Dorfman, e, entretanto, revogado por Dorfman e Warnke (4). Apenas quando o linfoma centroblástico-centrocítico passa para um quadro citologicamente monótono (sarcoma centroblástico), podemos esperar uma prognose pior. Isto, antigamente, foi denominado como passagem do Morbus Brill = Symmers para um sarcoma do retículo. Esta transformação em linfoma de alto grau de malignidade ocorre com bastante frequência neste tumor. Encontramos em 40% de nossos linfomas foliculares, nos cortes, um quadro sarcomatoso (malignant lymphoma centroblastic).

Bennet e Millett (1) descreveram sob o conceito nodular "sclerotic lymphosarcoma" uma variação dos linfomas, que geralmente pode ser classificada na categoria centroblástica-centrocítica, e que além de um quadro folicular apresenta frequentemente um crescimento difuso.

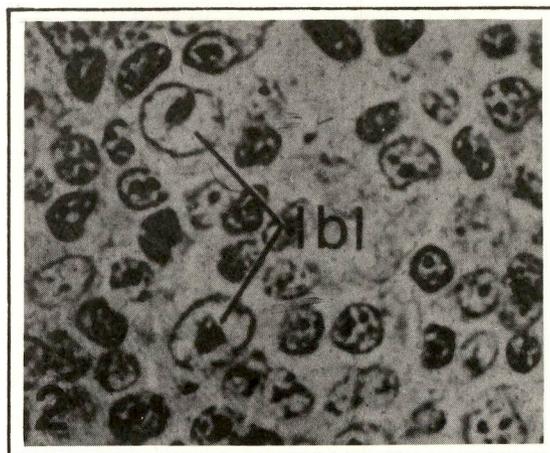


Fig. 2: Leucemia linfática crônica. Alguns linfoblastos (LLC) entre prolinfócitos e linfócitos. Giemsa.

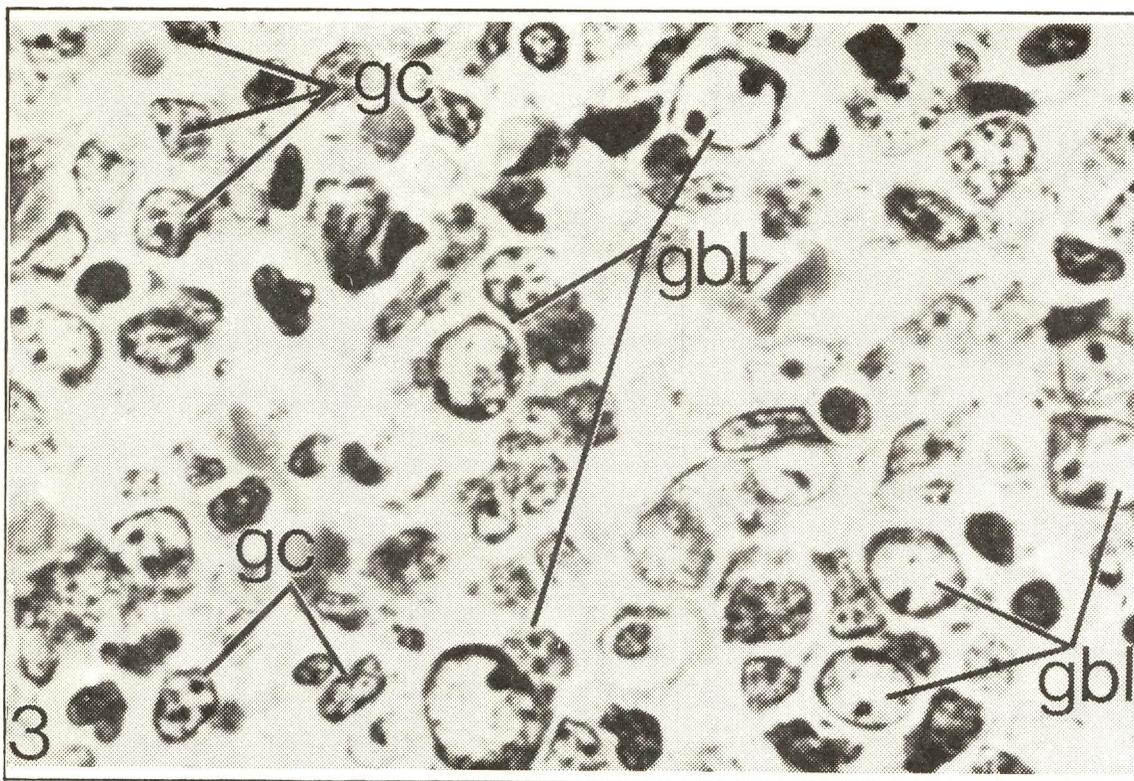


Fig. 3: Linfoma centroblástico-centrocítico. Vários centroblastos (GLC) com nucléolos de tama-

inho médio na membrana do núcleo. Alguns centrocitos típicos. Giemsa.

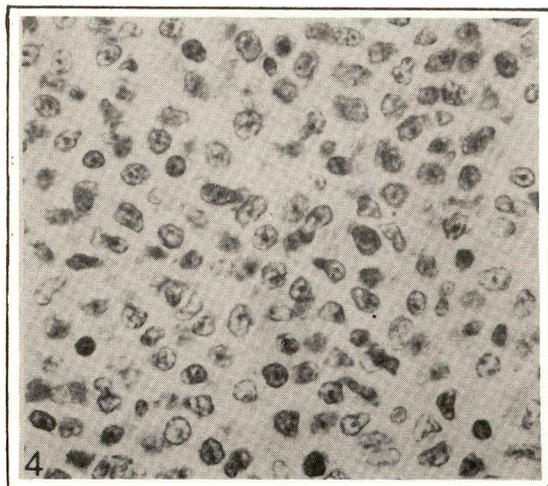


Fig. 4: Linfoma centrocítico. Visíveis apenas núcleos polimorfos, citoplasma não reconhecível. Nenhum centroblasto. Giemsa.

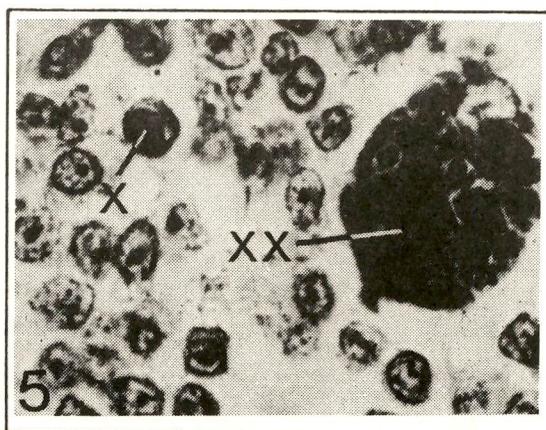


Fig. 5: Imunocitoma linfo-plasmocitóide com a afecção de cadeia u. Inclusão PAS-positiva intranuclear. Inclusão (X). Depósitos cristalinos PAS-positivos em um macrófago fortemente aumentado (XX) PAS.

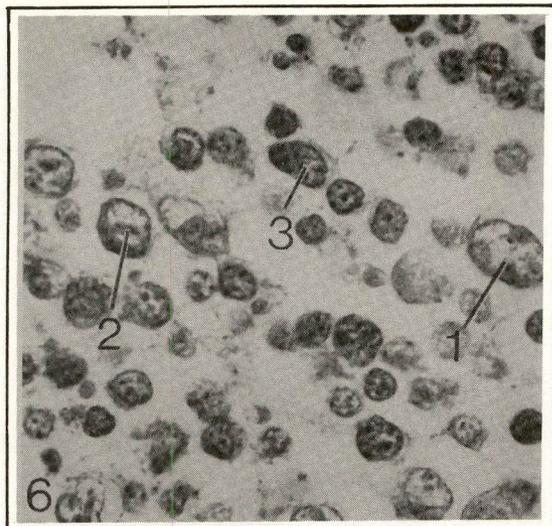


Fig. 6: Imunocitoma linfo-plasmocitóide com afeção de cadeia u. Imunoblasto (1), Plasmoblasto (2) e Proplasmócito (3). O citoplasma do plasmoblasto e da célula proplasmática é difusamente PAS-positivo-PAS.

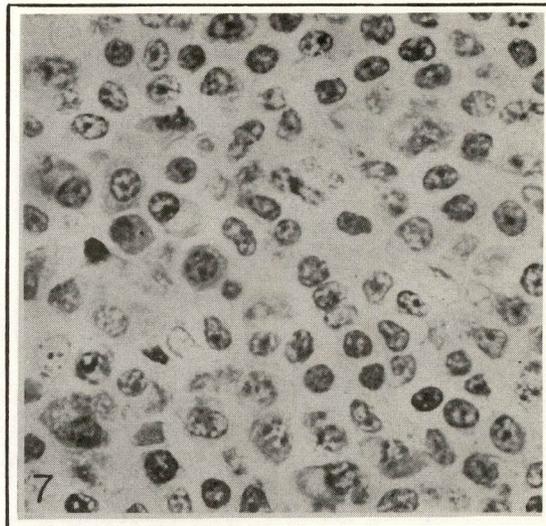


Fig. 7: Imunocitoma linfo-plasmocítico com macroglobulinemia. Linfócitos e células plasmáticas tipo Marschalkó. Giemsa.

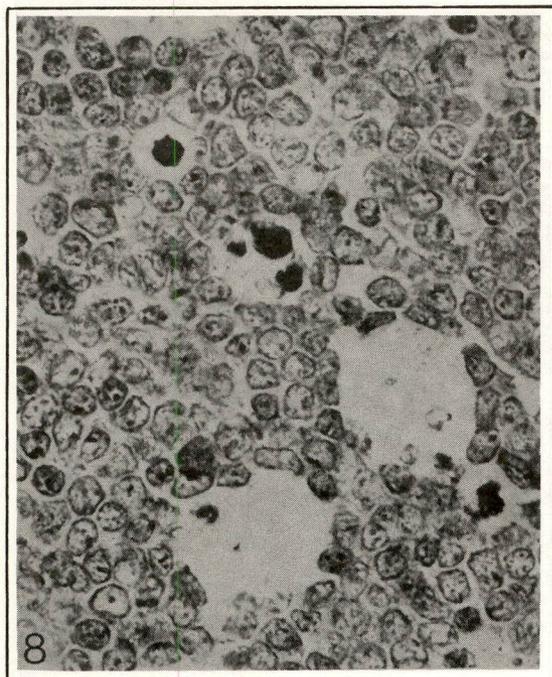


Fig. 8: Linfoma linfoblástico, tipo Burkitt. Aspecto de céu estrelado. Células bem juntas. Giemsa.

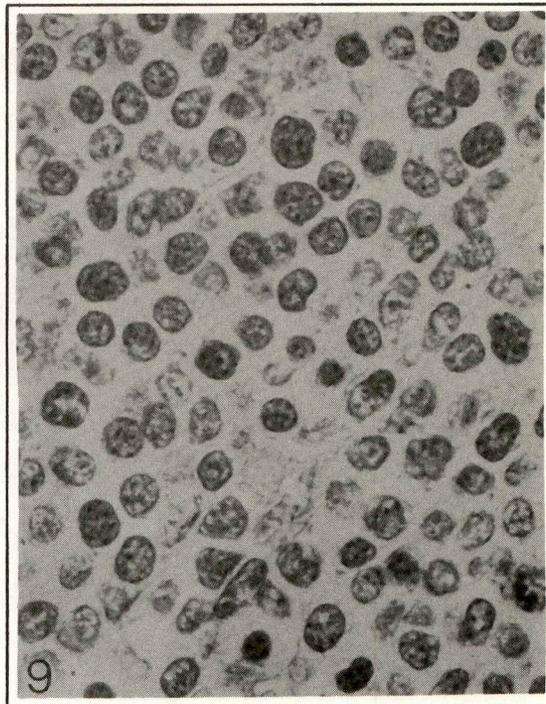


Fig. 9: Linfoma linfoblástico, tipo "convoluted cell". Vários núcleos com superfície giriforme. Células separadas entre si. Giemsa.

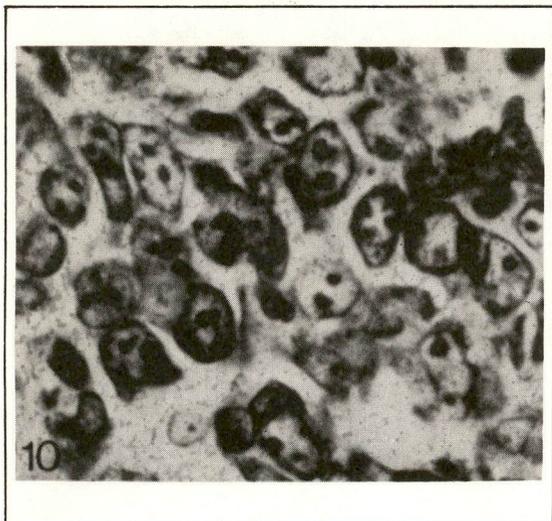


Fig. 10: Linfoma imunoblástico. Citoplasma fortemente basófilo. Grandes nucléolos geralmente centrais. Giemsa.

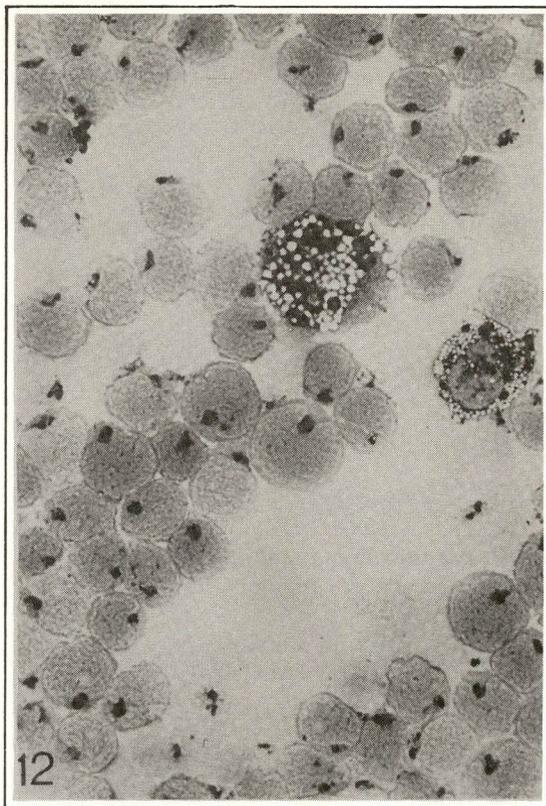


Fig. 12: Linfoma linfoblástico do tipo "convoluted cell". Esfregaços do Liquor cérebro-espinhal com reação fosfatase ácida. Forte positividade perinuclear focal nas células tumorais, 2 macrófagos positivos mais vacuolizados no centro do quadro.

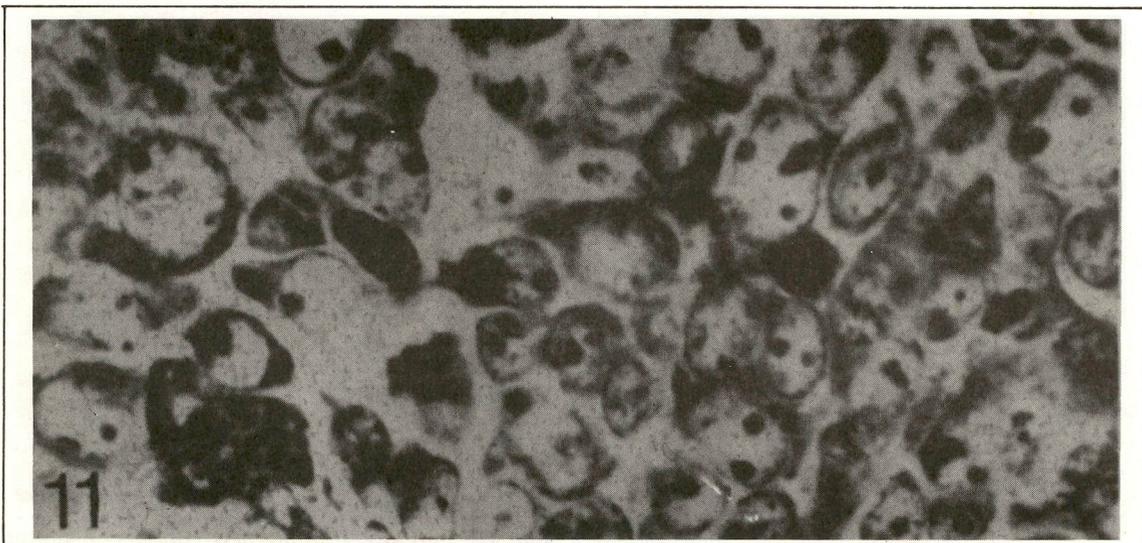


Fig. 11: Linfoma centroblástico primário. Citoplasma fortemente basófilo. Nucléolos geralmente de

tamanho médio encontrados na membrana nuclear. Giemsa.

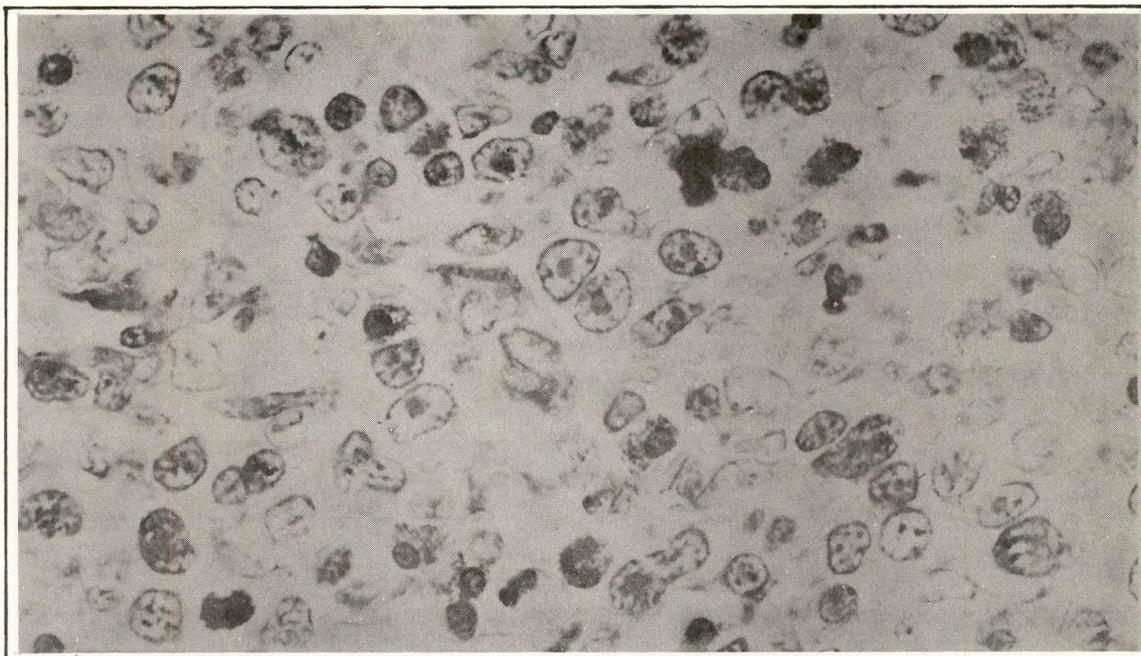


Fig. 13: Linfoma da Zona-T. No centro 2 blastos com núcleo oval, entre estes, ao lado de alguns blastos, predominam os linfócitos-T com núcleos polimorfos. Além disso, alguns leucócitos eosinófilos. R 651/75, 4-F. Mann, Giemsa 250X.

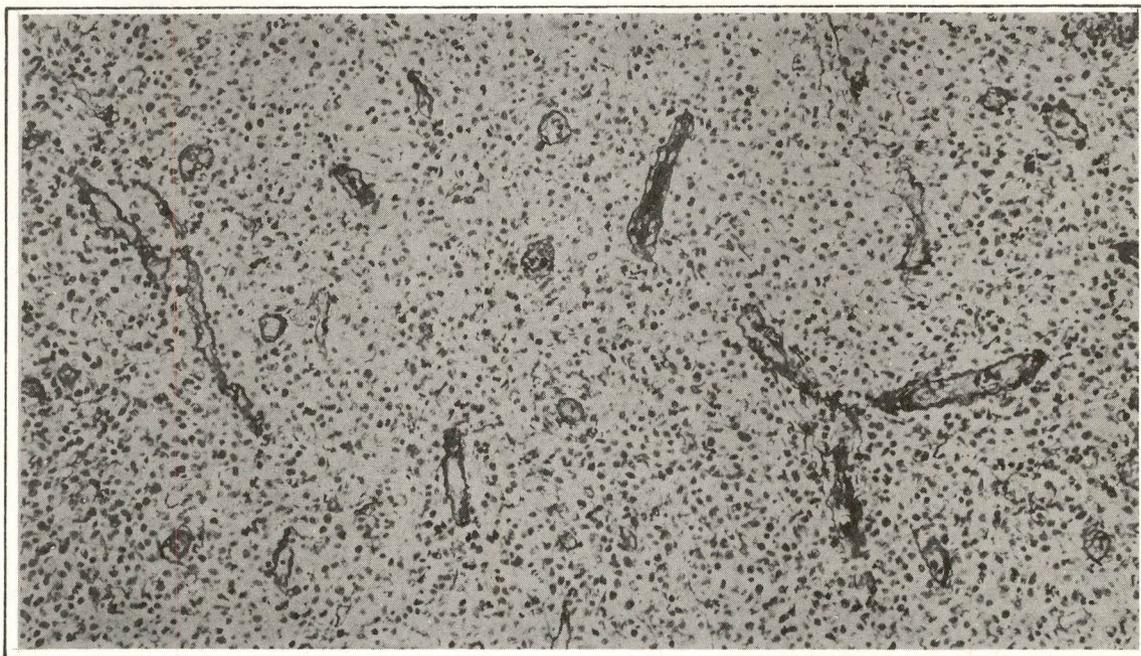


Fig. 14: A mesma preparação como na Fig. 13. Reação PAS. Numerosos vacúolos. 40X.

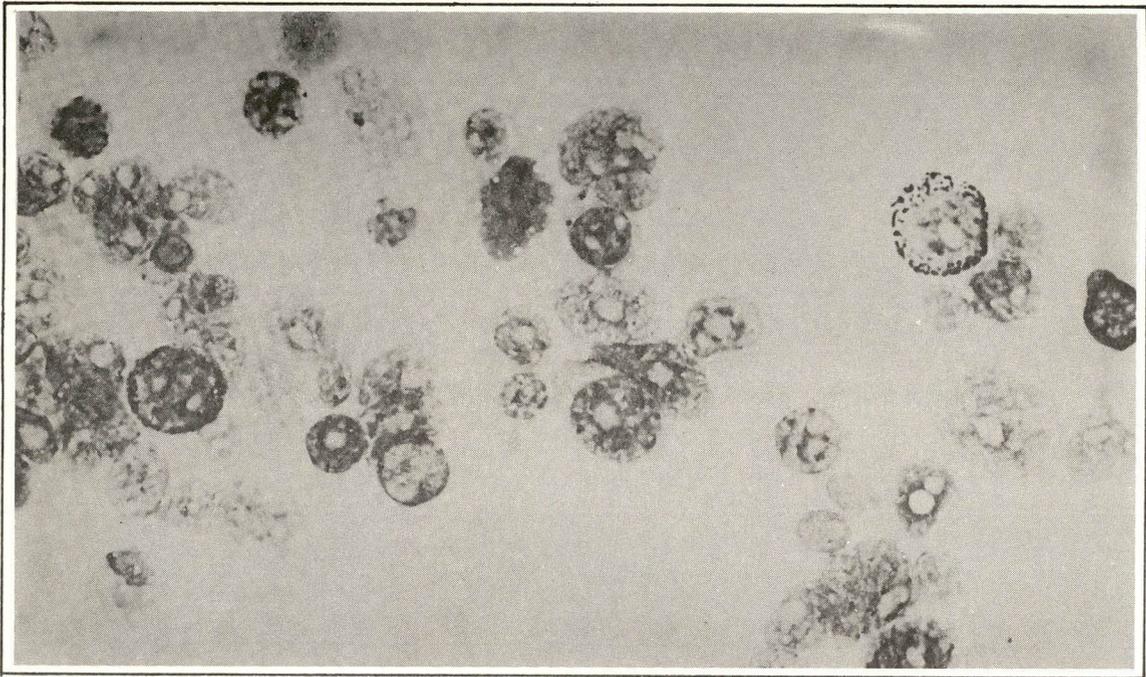


Fig. 15: O mesmo caso como na Fig. 13–14. Reação PAS na preparação aplicada com batidas. Várias células tumorais fortemente positivas. 250X.

II. LINFOMAS DE ALTO GRAU DE MALIGNIDADE

1. Linfoma maligno centroblastico

Inicialmente, na classificação de Kiel, foram chamados centroblasticos os linfomas que, no mesmo nódulo linfático ou em outro local, haviam mostrado ao mesmo tempo, ou antes, um linfoma centroblastico-centrocítico. Isto é, apenas os linfomas chamados centroblasticos secundários foram classificados como tal.

No decorrer do tempo pudemos, baseados em investigações comparativas imunológicas e morfológicas, e no microscópio eletrônico, confirmar a suposição de Lukes e Collins (21,22), segundo a qual há, também, um linfoma centroblastico maligno primário, que não se desenvolve a partir de

um linfoma folicular. Nós exigimos então, para o diagnóstico, um número predominante de blastos, e entre eles deve haver um considerável número de centroblastos típicos, i.e., de células que concordam com nosso critério de centroblastos, isto é, devem apresentar vários nucléolos de tamanho médio fixados à membrana. Entre estes centroblastos típicos podem encontrar-se, também, mais ou menos numerosos blastos maiores com grandes nucléolos de disposição central, que não podem ser diferenciados de imunoblastos. Estes ocorrem, também, no centro germinal normal. Além disso, às vezes são encontrados, também, alguns centrócitos. O crescimento é geralmente difuso, apenas ocasionalmente também folicular. Em 2 casos encontramos imunoglobulinas aumentadas no homogenado e rosetas de EAC na suspensão de células.

2. Linfoma maligno linfoblástico

O primeiro subgrupo deste Linfoma é apresentado pelo Tumor de Burkitt. Este consiste de células de tamanho médio fortemente basófilas, bem juntas, tornando muitas vezes os limites das células dificilmente reconhecidos. Entre estas células neoplásticas há, relativamente e regularmente distribuídas, grandes células reticulares histiocíticas, muito ricas em plasma e que mostram uma forte atividade fagocitária. Visto que se destacam em claro sobre o fundo escuro das células basófilas, aparece um quadro tipo "céu estrelado". Este quadro geralmente está presente, mas não é obrigatório.

A natureza das células tumorais não está ainda totalmente esclarecida. Lukes e Collins (21,22) as consideram como centroblastos. Certamente elas representam blastos da série linfócitos B-L (12).

Nos nossos diagnósticos falamos do Tipo-Burkitt e não Tumor-Burkitt, porque para o verdadeiro Tumor-Burkitt é necessária a demonstração de uma infecção virótica — vírus de Barr-Epstein (46). Esta raramente foi conseguida até agora em casos fora da África. O primeiro caso de tumor verdadeiro Burkitt fora da África foi identificado, recentemente por Zur Hausen em nosso material, pela técnica de hibridização.

O segundo subgrupo do linfoma linfoblástico é representado pelo linfoma do tipo célula "convoluted". O conceito "convoluted" significa uma forma especial do núcleo, e não da célula em si, e quer expressar que a superfície do núcleo é semelhante às sinuosidades do cérebro, quer dizer, "gyriform". Este tumor foi antes descrito por Leder (13) baseado em investigações histoquímicas, citoquímicas e enzimáticas e conside-

rado como eritreemia extremamente imatura. As células mostram aqui, como especial característica, uma aglomeração perinuclear focal, com atividade ácida de fosfatase. Esta fosfatase ácida está localizada na área do Complexo Golgi e corresponde, no microscópio eletrônico, a um grande complexo Golgi com grânulos lisosoma. Visto que a reação fosfatase ácida é uma característica bem típica deste tumor, falamos também do tipo fosfatase ácida desta neoplasia. A reação PAS é, às vezes, no mesmo local, positiva como a reação fosfatase ácida. Pode ser encontrada às vezes, também, em cortes de parafina e é em parte resistente à diástase, representando então glicoproteínas.

Uma outra característica importante do tumor é a propriedade das células tumorais, que se encontram separadas entre si (ao contrário do tumor-Burkitt). Entre as células tumorais apenas poucas fibras reticulares finas são demonstráveis. Um aspecto de "céu estrelado" não é observado, no entanto, não raramente são vistas células reticulares histiocíticas abundantemente distribuídas, com pouca fagocitose das células tumorais. O teor em mitoses às vezes é imenso. Com isto, às vezes aparecem dificuldades para diferenciar as mitoses das células tumorais picnóticas que também, não raramente, estão presentes em grande número.

Em muitos casos há um tumor no Timo, o que já indica uma origem de células-T do tumor. Isto é confirmado pelas técnicas-rosetas. As células tumorais formam, frequentemente, rosetas-E, no entanto, em todos os casos investigados a este respeito, adicionalmente encontramos rosetas mistas (Rosetas-E/EAC). Isto indica que se trata da forma madura dos linfócitos-T1, que ainda apresenta certos resíduos das cé-

lulas precursoras-T em forma do receptor-complemento.

Linke (comunicação pessoal) supõe que este linfoma, em sua forma leucêmica, corresponde ao linfoma, antes conhecido como leucossarcomatose (19).

Enquanto o tipo Burkitt e o "convoluted cell type" são relativamente raros, no nosso material de investigação, o subgrupo linfoblástico não classificado ocupa o maior lugar. Trata-se aqui, freqüentemente, de leucemias linfáticas agudas, que ainda não haviam sido identificadas clinicamente como tais. Em outros casos, existia um tumor evidente ("umschriebener") sem que existisse, ao mesmo tempo, uma leucemia linfática aguda. As células podem ser pequenas ou de tamanho médio, e ocorrem todas as formas entre ambas as variações. As células pequenas possuem um estreito citoplasma basófilo e núcleos arredondados com fina cromatina e pequenos nucléolos. As células de tamanho médio possuem um citoplasma um pouco mais largo, mais basófilo e nucléolos maiores, que podem ser dispostos centralmente ou às vezes na membrana.

A reação PAS, na preparação de esfregaço, não raramente é granulosa positiva e representa geralmente glicogênio. Todas as reações de enzimas são negativas.

Esta neoplasia representa o substrato morfológico da maioria dos casos de leucemia linfática aguda da infância.

3. Linfoma imunoblástico maligno (sarcoma imunoblástico)

Nós denominamos como linfomas imunoblásticos aqueles tumores aparecendo relativamente monótonos, que são compostos

de células basófilas, com predominância de núcleos ovais com grandes nucléolos. Os nucléolos geralmente têm posição central.

O citoplasma é escasso, ou pouco abundante. Não raramente vê-se já na preparação Giemsa uma diferenciação de células tipo plasmoblastos ou plasmócitos. Nós diferenciamos, daí, um linfoma imunoblástico com ou sem diferenciação plasmoblástica-plasmocítica. Os linfomas imunoblásticos com diferenciação plasmoblástica-plasmocítica, com certeza devem ser considerados como linfomas dos imunoblastos-B.

Isto pode ser comprovado mais ainda por investigação no microscópio eletrônico.

Nos linfomas com forte plasmobasofilia, porém, sem sinais de diferenciação para a série de células plasmáticas, esta demonstração não pode ser dada morfológicamente. Existe, porém, uma série de argumentos imunológicos apoiando nossa suposição, segundo a qual os linfomas imunoblásticos, na maioria, devem ser originados de linfócitos transformados e não de células reticulares. Os diversos argumentos o Dr. Stein apresenta no seu relatório. Quero me basear aqui, apenas, nos argumentos morfológicos.

1. Nos cortes e esfregaços coloridos em Giemsa, as células tumorais mostram uma surpreendente semelhança citológica com os imunoblastos da cultura de tecidos. São fortemente basófilas e possuem grandes nucléolos nos núcleos, assim chamados nucleolares.

2. No microscópio eletrônico, as células tumorais contêm numerosos polisomas e não podem ser diferenciadas dos imunoblastos da cultura de tecido ou do nódulo linfático modificado pela reação.

3. As células tumorais não contêm nenhuma esterase inespecífica como as células reticulares histiocíticas e os tumores malignos derivados destas.

4. Não pudemos comprovar, nem pelo microscópio eletrônico, nem pelo microscópio ótico, sinais de fagocitose ou formação de fibras nas células tumorais.

Somos, portanto, da opinião de que também os linfomas que parecem imunoblastos, os quais não são identificáveis como imunoblastos por técnicas imunológicas, devem ser considerados como imunoblastos até que nenhuma prova contrária seja obtida.

Nossas investigações, até agora, indicam que a maioria dos linfomas imunoblásticos pode derivar de células B. Observamos, po-

Tabela 3: Material de rotina não escolhido de linfomas Não Hodgkin do Registro Kiel de nódulos linfáticos (1965 - 1974).

DIAGNÓSTICO	N	%
L.M. Linfocítico	191	22.1
CLL	176	20.4
HCL ?	3	0.4
L.M. Síndrome de Sézary	12	1.4
L.M. Linfoplasmocitóide (imunocitoma)	136	15.7
L.M. Plasmocítico (plasmocitoma)	7	0.8
L.M. Centrocítico	72	8.3
L.M. Centroblástico-Centrocítico	184	21.3
L.M. Centroblástico	10	1.2
Primário	7	0.8
Secundário	3	0.3
L.M. Linfoblástico	107	12.4
Tipo Burkitt	6	0.7
"convoluted"	7	0.8
inclassificados	94	10.9
L.M. Imunoblástico	134	15.5
Células Epitelióides		
Linfogranulomatose		
(Linfoepitelióide)	23	2.7
INCLASSIFICADOS	150	
Total:	864(+ 150)	

rém, também alguns casos isolados, nos quais a natureza de célula-T é provável ou certa. Estes linfomas imunoblásticos ainda não podem ser diferenciados morfológicamente dos linfomas imunoblásticos-B.

Os raros casos de descarga leucêmica no linfoma imunoblástico correspondem ao que nós antes denominávamos de reticulose maligna com grandes células (14A), conquanto a esterase inespecífica seja negativa. Mathé e al. denominaram ultimamente esta variação leucêmica como leucemia linfóide aguda imunoblástica. Isto, em princípio, está provavelmente certo.

Na classificação Kiel, reticulossarcomas verdadeiros ainda não são enumerados. Isto não significa que não existam reticulossarcomas verdadeiros. No entanto, será necessário definí-los novamente.

Segundo as investigações do nosso grupo de trabalho (25), há 4 tipos de células reticulares no nódulo linfático, a saber, as células reticulares **histiocíticas**, as **fibroblásticas**, que basicamente podem ocorrer em todas as regiões, assim como as células reticulares **dendríticas** e as **inter-digitantes**, que estão limitadas à região-T ou à região-B. Se procurarmos pelos reticulossarcomas, devemos considerar estes 4 tipos.

Até agora, provavelmente são descritas apenas variações histiocíticas, principalmente por K. Henry (10). Também nós temos no nosso material 5 linfomas, que provavelmente podem ser considerados como reticulossarcomas histiocíticos. Eles mostram, em parte, uma reação-esterase inespecífica fortemente difusa e ocorreram, em parte, já na infância.

FREQÜÊNCIA, IDADE E SEXO DOS CASOS DE LINFOMAS MALIGNOS

A tabela mostra a freqüência dos diversos linfomas no nosso material. Com isto, apenas o material de rotina é usado, enquanto os outros casos não são contidos. Porém, este material de rotina é essencialmente determinado junto também com muitos casos arbitrários ou causais. Assim, os dados da tabela 3 podem dar apenas uma indicação aproximada sobre a freqüência dos linfomas no material de rotina de um patologista. A freqüência, p.e., para a leucemia, não concorda de forma alguma com a freqüência real e, principalmente, com a freqüência na clínica. Em todo caso, é interessante notar que o Morbus Hodgkin é

quase a metade de nossos linfomas, e que, entre os linfomas Non Hodgkin, o linfoma centroblástico-centrocítico, o antigo Morbus Brill-Symmers, é o mais freqüente. Seguem os CLL, o linfoma imunoblástico, o linfoplasmocitóide, o linfoblástico e o centrocítico.

Na categoria importante dos "linfomas não classificáveis" há um número surpreendentemente alto de linfomas. Estes contém casos que, tecnicamente, foram mal trabalhados. Contêm ainda casos, nos quais não estivemos certos do nosso diagnóstico e que registramos, então, como diagnósticos de probabilidade. Finalmente, são aqui incluídos casos "problema" nos quais ainda não pudemos fazer diagnóstico definitivo. Isto mostra que ainda não estamos no fim dos nossos esforços para a classificação exata dos linfomas.

As curvas de idade nos linfomas malignos mostram uma notável regularidade: na infância ocorrem apenas linfomas de alto grau de malignidade, enquanto depois dos 20 anos de idade ocorrem linfomas de baixo grau de malignidade e apresentam seu pico geralmente aos 70 anos; no linfoma centroblástico-centrocítico isso ocorre aos 60 anos. O linfoma linfoblástico do tipo "convoluted cell" mostra um primeiro pico na infância e um segundo na idade adulta.

No que diz respeito ao sexo, todos os linfomas mostram leve e até moderada predominância no sexo masculino, apenas o linfoma centroblástico-centrocítico aparece mais freqüentemente na mulher.

CONCLUSÃO

As grandes transformações verificadas no progresso da pesquisa dos linfócitos e da imunologia não deixaram de trazer consequências para a compreensão dos linfomas.

Essas transformações possibilitaram, pela primeira vez, cobrir em extensão a função e a morfologia dos linfomas. O panorama mundial morfo-hematológico modificou-se

bastante em determinado setor. Seria tolice abafar estas transformações e continuar percorrendo velhos caminhos, a que se tenha acostumado. É preciso partir para algo novo, pois compromissos não levam à metade desejada. Teremos, igualmente, de nos habituar a novas concepções. Estas deveriam ser baseadas na morfologia das células e ser breves e precisas. Defendemos a Classificação Kiel, pois não só preenche aquelas condições, como também facilitaria a comunicação internacional, já que não representa o trabalho de um técnico isolado, mas sim de um grupo de cientistas. Espero que esta conferência não tenha despertado a impressão de que o nosso conhecimento dos linfomas está livre de lacunas. Bem ao contrário. Entretanto, acredito que não teremos de hesitar mais tempo para transformar as nossas descobertas em ação, pois com toda certeza os tipos de linfoma, na maioria, já podem

hoje, e em princípio, ser considerados esclarecidos.

Não desejo terminar sem uma palavra de agradecimento: o que hoje apresentamos — e quero aqui ser o porta-voz dos que falarão depois — é o resultado de intensiva cooperação clínico-patológica, como poucas vezes tem acontecido na Alemanha. Um incontável número de colegas deu sua desinteressada contribuição: ou traziam material fresco, ou preparavam esfregaços, enchiam os frascos enviados com preparados artisticamente acondicionados, não raro levando pessoalmente o pacote embalado com as próprias mãos ao Correio, para que nos chegasse em tempo. Assim, em silêncio, realizamos um trabalho miúdo infundável. A todos, assim como aos entusiásticos e sinceros colaboradores do nosso grupo de linfomas, devemos a possibilidade de hoje trazer à discussão um novo plano de linfomas.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BENNETT, M.H., MILLETT, Y.L.: Nodular sclerotic lymphosarcoma. A possible new clinico-pathological entity. *Clin. Radiol.* 20, 339–343 (1969).
- 2) CATOVSKY, D., PETTIT, J.E., GALETTO, J., OKOS, A., GALTON, D.A.G.: The B-lymphocyte nature of the hairy cell of leukaemic reticuloendotheliosis. *Brit. J. Haemat.* 26, 29–37 (1974).
- 3) DORFMAN, R.F.: Classification of non-Hodgkin's lymphomas (Letter to the Editor). *Lancet*, II, pp. 961–962, (1974).
- 4) DORFMAN, R.F., WARNKE, R.: Demonstration bei dem Lymphom-Meeting in Warrington/Virg., Sept. 1975.
- 5) FLANDRIN, G., DANIEL, T., FOURCADE, M., CHELLOUL, N.: Leucémie à "tricholeucocyte" (hairy cell leukemia), étude clinique et cytologique de 55 observations. *Nouv. Rev. Franç. Hémat* 13, 609–640 (1973).
- 6) GATIEN, J.G., SCHNEEBERGER, E.E., MERLER, E.: Analysis of human thymocyte subpopulations using discontinuous gradients of albumin: Precursor lymphocytes in human thymus. *Eur. J. Immunol.* 5, 312–317 (1975).
- 7) GATIEN, J.G., SCHNEEBERGER, E.E., PARKMAN, R., MERLER, E.: Isolation on discontinuous gradients of bovine albumin of a subpopulation of human lymphocytes exhibiting precursor characteristics. *Eur. J. Immunol.* 5, 306–312 (1975).
- 8) GÉRARD-MARCHANT, R., HAMLIN, I., LENNERT, K., RILKE, F., STANSFELD, A.G. van UNNIK, J.A.M.: Classification

- of non-Hodgkin's lymphomas. (Letter to the Editor) *Lancet*, 1974, II. pp. 406–408.
- 9) HAAK, H.L., De MANA. C.H., HIJMANS, E., SPECK, B.: Further evidence for the lymphocytic nature of leukaemic reticuloendotheliosis (hairy-cell leukaemia). *Brit. J. Haemat.* 27,31–38 (1974).
- 10) HENRY, K.: Eletron microscopy in the non-Hodgkin's lymphomata. *Brit. J. Cancer* 31, Suppl. 2,73–93 (1975).
- 11) JAFFE, E.S., SHEVACH, E.M., FRANK, M.M., BERARD, C.W., GREEN I.: Nodular lymphoma – evidence for origin from follicular B lymphocytes. *New Engl. J. Med.* 290, 813–819, (1974).
- 12) KELIN, G., CLIFFORD, P., KLEIN, E., SMITH, R.T., MINOWADA, J., KOURILSKY, F.M., BURCHENAL, J.H.: Membrane immunofluorescence reactions of Burkitt lymphoma cells from biopsy specimens and tissue cultures. *J. Nat. Cancer Inst.* 39 1027–1044 (1967).
- 13) LEDER, L.D.: Fermenthistochemisch Befunde bei chronischer Erythroblastose und akuter Erythramie. *Klin. Wschr.* 43, 795–796 (1965).
- 14) LENNERT, K.: Classification of malignant lymphomas (European concept). In: *Progress in Lymphology*, pp. 103–109, Rüttimann, A., Ed. Stuttgart: G. Thieme 1967.
- 14a.) LENNERT, K.: Pathologie der Halslymphknoten. Ein Abrif für Pathologen, Kliniker und praktizierende Ärzte. Berlin–Göttingen–Heidelberg–New York: Springer 1964.
- 15) LENNERT, K.: Diskussionsbemerkung bei U.S. – Japan Seminar on Malignant Diseases of the Hematopoietic System. Nagoya 1971.
- 16) LENNERT, K.: Pathologisch-histologische Klassifizierung der malignen Lymphome. In: *Leukämien und maligne Lymphome*, pp. 181–194. Stacher, A., Ed. München–Berlin – Wien: Urban & Schwarzenberg 1972.
- 17) LENNERT., K.: Origin of malignant lymphoma (Letter to the Editor). *Lancet* 1974, II, p 586.
- 18) LENNERT, K., NIEDORF, H.R.: Nachweis von desmosomal verknüpften Reticulumzellen im follikularen Lymphom (Brill Symmers). *Virchows Arch. Abt. B Zellpath* 4,148–150, (1969).
- 19) LINKE, A., FREUDENBERGER, B.: Über die Chemotherapie der Hämoblastosen und malignen Tumoren. In: *Symposien aktueller therapeutischer Probleme. H.3*, pp. 38–134. Stuttgart: F. Enke, 1960.
- 20) LOFFLER, H.: Cytologische Befunde beim Sézary–Syndrom. *Verhdsch. Ges. inn. Med.* 78,285–287 (1972).
- 21) LUKES, R.J., COLLINS, R.D.: New observations on follicular lymphoma. In: *Malignant Diseases of the Hematopoietic System. Gann Monograph on Cancer Research, Vol. 15*, pp. 209–215. Akazaki, K., Rappaport, H., Berard, C.W., Bennett, J.M., Ishikawa, E., Eds. Tokyo: University Press 1973.
- 22) LUKES, R.R., COLLINS, R.D.: A functional approach to the classification of malignant lymphoma. In: *Recent Results Cancer Res.* 46,18–30. Berlin–Heidelberg–New York: Springer 1974.
- 23) MATHÉ, G., BÉLPOMME, D., DANTCHEV, D., POUILLART, P., JASMIN, C., MISSET, J.L., MUSSET, M., AMIEL, J.L., SCHLUMBERGER, J.R., SCHWARZENBERG, L., HAYAT, M., De VASSAL, F., LAFLEUR, M.: Immunoblastic acute lymphoid leukaemia: An undescribed type. *Biomedicine* 20, 333–340, 1974.

- 24) MORI, Y., LENNERT, K.: Electron Microscopic Atlas of Lymph Node Cytology and Pathology. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- 25) MÜLLER-HERMELINK, H.K., HEUSERMANN, U., STUTTE, H.J.: Enzyme histochemical observations on the localization and structure of the T cell and B cell regions in the human spleen. *Cell Tiss. Res.* 154, 167-179, (1974).
- 26) NIEUWENHUIS, P., KEUNING, F.J.: Germinal centres and the origin of the B-cell system. II. Germinal centres in the rabbit spleen and popliteal lymph nodes. *Immunology* 26, 509-519 (1974).
- 27) PREUD'HOMME, J.L., SELIGMANN, M.: Surface bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative diseases. *Blood* 40, 777-794 (1972).
- 28) RAPPAPORT, H.: Classification of neoplastic diseases of the reticular system. In: Symposium on Lymphoreticular Tumours in Africa, Paris 1963, pp. 394-409. Roulet, F.C. Ed. Basel New York: Karger 1964.
- 29) RAPPAPORT, H.: Tumors of the Hematopoietic System. Atlas of Tumor Pathology, Sect. 3, Fasc. 8. Washington, D.C.: Armed Forces Institut of Pathology 1966.
- 30) RAPPAPORT, H., BRAYLAN, R.C.: Changing concepts in the classification of malignant neoplasms of the hematopoietic system. In: The Reticuloendothelial System, IAP Monograph No. 16, pp. 1-19. Baltimore, Md.: Williams & Wilkins 1975.
- 40) RAPPAPORT, H., WINTER, W.J., HICKS, E.B.: Follicular lymphoma. A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer (Philad.)* 9, 792-821 (1956).
- 41) SCHOEN, R., TISCHENDORF, W.: Klinische Pathologie der Blutkrankheiten. Stuttgart: G. Thieme 1950.
- 42) SHEVACH, E.M., JAFFE, E.S., GREEN, I.: Receptors for complement and immunoglobulin on human and animal lymphoid cells. *Transplant. Rev.* 16, 3-28 (1973).
- 43) STEIN, H., KAISERLING, E.: Surface immunoglobulins and lymphocyte specific surface antigens on leukaemic reticuloendotheliosis cells. *Clin. Exp. Immunol.* 18, 63-71 (1974).
- 44) STEIN, H., KAISERLING, E., LENNERT, K.: Neue Gesichtspunkte zur Systematik maligner Lymphome auf dem Boden immunochemischer Analysen. In: Leukämien und maligne Lymphome, pp. 195-201. Stacher, A., Ed. München Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1972.
- 45) STEIN, H., LENNERT, K., PARWARESCH, M.R.: Malignant lymphomas of B-cell type. *Lancet* 1972, II, pp. 855-857.
- 46) ZUR HAUSEN, H.: Oncogenic herpes viruses. *Biochim. biophys Acta (Amst.)* 417, 25-53 (1975).