

Algunas consideraciones en torno a los linfomas

JORGE ALBORES-SAAVEDRA * y
ARTURO ANGELES

Durante las últimas décadas hemos presenciado importantes avances en el campo de los tumores conocidos con el nombre genérico de linfomas. La incorporación de nuevos conocimientos obtenidos con distintos métodos ha modificado, a veces radicalmente, conceptos básicos que por muchos años estuvieron arraigados en la mente de los médicos. En la discusión que sigue se intentará hacer una

síntesis de los progresos sobresalientes logrados en este campo de la patología neoplásica. Con el objeto de dar coherencia al relato, este se hará sin tomar en cuenta el orden cronológico de los acontecimientos.

Hasta finales de los años cuarenta, los linfomas eran considerados padecimientos sistémicos o generalizados, casi siempre mortales. Este dogma desapareció paulatinamente al documentarse que un buen número de ellos empiezan por afectar un ganglio linfático, un grupo ganglionar o un órgano no linfoide y, como otros tumores, pueden permanecer localizados por mucho tiempo. La observación tuvo trascendencia, ya que sirvió de base para la elaboración de la clasificación clínica que divide a los linfomas en varios estadios clínicos, de acuerdo con su extensión.¹ En la actualidad es indispensable conocer el estadio clínico de la enfermedad para planear correctamente el tratamiento y establecer el pronóstico.

Recibido: 10 de diciembre de 1982.

Aceptado: 7 de febrero de 1983.

* Académico numerario.

Ambos autores. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México y Unidad de Patología, Hospital General de México, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Otra de las contribuciones que se ha traducido en aplicaciones prácticas de importancia para los enfermos es haber reconocido que diversos estímulos antigénicos, desde una infección viral hasta una picadura de abeja, son capaces de producir alteraciones estructurales en los ganglios linfáticos que clínica y morfológicamente simulan linfomas. La mayoría de estos padecimientos pseudolinfomatosos, que suman ya cerca de veinticinco,²⁻⁵ tienen curso clínico benigno y no requieren de tratamientos agresivos como los administrados a pacientes con linfomas, que a veces resultan más graves que la enfermedad misma.

La interpretación microscópica de estas proliferaciones linfoides atípicas no es sencilla y se complica aun más porque algunas de ellas son precursoras de linfomas, de suerte que en un mismo ganglio linfático pueden coincidir los dos padecimientos, el benigno y el maligno. Así ocurre en 30 por ciento de los casos de linfadenopatía angioinmunoblástica⁶ y en raras ocasiones con la hiperplasia linfoide inducida por hidantoinas.⁷

Aun cuando los linfomas malignos constituyen una proporción significativa de las enfermedades neoplásicas, es indudable que existen variaciones geográficas relacionadas con su frecuencia. En efecto, al través de cuidadosos estudios epidemiológicos se ha comprobado que algunos tipos específicos de linfomas son más comunes en ciertos países o grupos étnicos, lo que permitió delinear las características clinicopatológicas de estos linfomas, así como sugerir factores etiológicos. El tumor de Burkitt, el llamado linfoma del Mediterráneo y el linfoma de células T del adulto, son ejemplos muy ilustrativos. El primero, descrito originalmente en el África, donde se presenta en forma endémica, ha sido reconocido esporádicamente en muchos otros países, incluido el nuestro,⁸ pero con variaciones en su cuadro clínico, debido a que la distribución topográfica de las lesiones no es igual en todos los países. Así, los enfermos africanos a menudo inician su padecimiento con lesiones en los maxilares mientras que los pacientes americanos frecuentemente lo hacen con lesiones en vísceras abdominales o en el retroperitoneo.⁹ Otra diferencia importante entre el tumor de Burkitt africano y el americano es que el primero se encuentra asociado al virus EB hasta en 90 por ciento de los casos mientras que el segundo lo está solo en 10 por ciento.¹⁰

El llamado linfoma del Mediterráneo, aunque endémico en el Medio Oriente, se ha observado ocasionalmente en países alejados de esta zona geográfica, como el nuestro.¹¹ Los pacientes generalmente son adultos jóvenes que provienen de estratos socioeconómicos bajos y desarrollan síndrome de absorción intestinal deficiente; en el suero de la mayoría de ellos se detectan cadenas pesadas de IgA.¹² Morfológicamente el denominador común en todos los casos es una proliferación de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia de la mucosa vecina al tumor.¹³ Esta singular enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado aparentemente se desarrolla en dos etapas; una reversible, curable con antibióticos, que consiste en la citada proliferación de linfocitos y células plas-

máticas de aspecto benigno y otra neoplásica irreversible, en la que aparece un sarcoma inmunoblástico o un linfoma indiferenciado.

El enorme interés que despertó el linfoma-leucemia de células T descrito hace poco tiempo por investigadores japoneses,¹⁴⁻¹⁵ estuvo plenamente justificado por las siguientes razones: 1) parece estar concentrado en la región Kyushu del Japón; 2) hay agregación familiar en cierto número de casos; 3) se le ha relacionado etiológicamente con un virus; 4) deriva de linfocitos T periféricos; 5) tiene una estructura microscópica variable y compleja; 6) su pronóstico es muy grave. Su tardía caracterización se explica en virtud de que para reconocerlo es necesario demostrar marcadores de células T mediante técnicas inmunohistológicas, las cuales se encuentran disponibles en pocos laboratorios de patología. Sin estas técnicas, el patólogo habitualmente confunde a este tumor con la variedad caracterizada por depleción linfocitaria de la enfermedad de Hodgkin o con micosis fungoides, de las cuales debe distinguirse por razones terapéuticas, ya que se tratan de manera diferente.¹⁶ En nuestros días este tumor es considerado uno de los linfomas más comunes en el Japón, aunque conviene subrayar que su existencia en otros países casi no ha sido investigada. Sólo recientemente se ha identificado en una zona del Caribe y en los Estados Unidos de Norteamérica.¹⁶

Las siguientes observaciones parecen también de interés en relación con la patología geográfica de las enfermedades linfoproliferativas. En nuestro país, la variedad con celularidad mixta de enfermedad de Hodgkin es la más común, mientras que en la Unión Norteamericana la forma nodular esclerosante es la que predomina. La proporción de linfoma folicular es mucho más alta en la población general de los Estados Unidos de Norteamérica que en la de México. En el material de la Unidad de Patología por ejemplo, el linfoma folicular constituye 5 por ciento de todos los linfomas, mientras que en los Estados Unidos de Norteamérica representa casi 50 por ciento.¹⁷ No existe hasta la fecha ninguna explicación satisfactoria para este interesante fenómeno, si bien es posible que se deba al diagnóstico tardío de los linfomas en nuestro medio, ya que conforme pasa el tiempo estos tumores cambian su estructura microscópica y evolucionan de la forma folicular a la difusa. Tanto en México como en Perú se ha documentado la prevalencia del linfoma nasal, que habitualmente posee marcadores T. Como se acompaña de extensa necrosis y tiene una población celular mixta, origina serios problemas de diagnóstico, ya que se confunde con ciertos tipos de angitis de las vías aéreas superiores, como las granulomatosis de Wegener y la linfomatoides. Los ejemplos anteriores fortalecen la idea de no incluir a todos los linfomas malignos en un solo grupo, ya que es casi seguro que en ellos estén representadas muchas entidades nosológicas, cuya patogenia probablemente está influenciada por factores ambientales y genéticos distintos. Es obvio que los primeros, al través de cambios socioeconómicos, ejercen profundos efectos sobre la prevalencia de los distintos tipos de linfoma. Por si no bastaran

los ejemplos anteriores, mencionaremos que en Israel se ha observado que la incidencia de linfoma del Mediterráneo y de linfoma de Burkitt ha ido disminuyendo en los últimos diez años, en tanto que la frecuencia de leucemias y linfomas de células T ha aumentado considerablemente, lo cual se ha atribuido a la mejoría socioeconómica de la población.

En lo que a enfermedad de Hodgkin se refiere, los conocimientos acumulados durante muchos años se basaron en los criterios microscópicos establecidos por Jackson y Parker, que dividían a la enfermedad en tres grupos: granuloma, paragranuloma y sarcoma. Las desventajas de esta clasificación eran fundamentalmente dos: 1) 90 por ciento o más de los casos de enfermedad de Hodgkin caían en el grupo denominado granuloma, y 2) había poca correlación entre el tipo morfológico y el pronóstico. En 1963 Lukes¹⁸ y en 1964, Lukes y Butler,¹⁹ diseñaron otra clasificación que toma en cuenta la población celular y su arreglo arquitectónico y ofrece mejor correlación entre el cuadro morfológico y el pronóstico. Originalmente incluía seis variedades distintas por lo que muchos patólogos se quejaron de que resultaba poco práctica. En la conferencia de Rye, esta clasificación fue ligeramente modificada, quedando reducida a cuatro tipos (cuadro 1). En la actualidad esta ha ganado aceptación entre patólogos y oncólogos, quienes la consideran simple y fácilmente reproducible. En efecto, la concordancia diagnóstica entre patólogos expertos es de cerca de 90 por ciento para todas las variedades en enfermedad de Hodgkin. Las que originan mayor discordancia diagnóstica son las variedades de predominio linfocítico y la que contiene pocos linfocitos.²⁰

La controversia surgida en relación con el origen de las células linfoides de la enfermedad de Hodgkin, todavía no se resuelve. La depresión de la respuesta inmunológica celular, la demostración de que las lesiones incipientes en los ganglios linfáticos afectan las regiones paracorticales y en el bazo se localizan en el tejido linfóide periarteriolar y finalmente la identificación de linfocitos

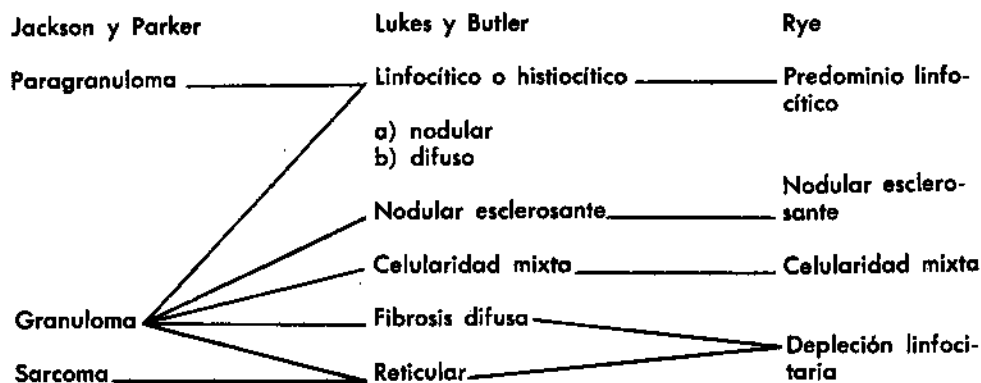
T en el infiltrado celular, son argumentos utilizados para apoyar la hipótesis de que esta enfermedad es una neoplasia del sistema inmune timo-dependiente.²¹ Sin embargo, la naturaleza de la célula neoplásica o célula de Reed-Sternberg no ha sido aclarada en forma definitiva. La teoría más popular sostiene que se trata de un histiocito y que los linfocitos son reactivos y representan la expresión morfológica de una respuesta inmunológica anormal, con participación predominantemente de células T. La presencia de inmunoglobulinas en el citoplasma de la célula de Reed-Sternberg ha servido de base a quienes la consideran un linfocito B. Sin embargo, las inmunoglobulinas son policlonales y su presencia puede explicarse por fagocitosis o absorción más que por síntesis.²¹

Hasta hace muy poco tiempo se pensaba que la célula de Reed-Sternberg era patognomónica de la enfermedad de Hodgkin. En la actualidad sabemos que células muy parecidas o indistinguibles de aquella se presentan en una gran variedad de padecimientos, inflamatorios o neoplásicos, localizados en tejido linfóide o mesenquimatoso.^{22,23} En consecuencia, para establecer el diagnóstico microscópico de enfermedad de Hodgkin debe tomarse en cuenta no tan sólo la célula de Reed-Sternberg sino también los elementos celulares no neoplásicos que la acompañan (linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos) y cuya proporción varía de acuerdo con el tipo morfológico.

Los linfomas no Hodgkin constituyen un grupo clínico y morfológicamente muy heterogéneo, lo que en parte explica las divergencias de opinión relacionadas con su diagnóstico y agrupamiento. Las clasificaciones actuales no han satisfecho plenamente a clínicos ni a patólogos. Más aún, todas ellas han sido motivo de controversia, así como buena excusa para la publicación de numerosos trabajos científicos. Casi todos los patólogos expertos en linfomas tienen su propia clasificación a la que defienden ardientemente, generando así más confusión que nuevos conocimientos.

Aunque todas las clasificaciones son útiles, sin

Cuadro 1. Linfoma de Hodgkin. Clasificaciones.



Cuadro 2. Clasificación de Rappaport.

I Nodular

Linfocítico, bien diferenciado
Linfocítico, poco diferenciado
Mixto, linfocítico e histiocítico
Histiocítico

II Difuso

Linfocítico, bien diferenciado sin cambios plasmocitoides
Linfocítico, bien diferenciado con cambios plasmocitoides
Linfocítico poco diferenciado, sin cambios plasmocitoides
Linfocítico poco diferenciado, con cambios plasmocitoides
Linfoblástico, con circunvoluciones
Linfoblástico, sin circunvoluciones
Mixto, linfocítico e histiocítico
Histiocítico sin esclerosis
Histiocítico con esclerosis
Tumor de Burkitt
Indiferenciado

III No clasificado

IV Compuesto

duda la más valiosa y popular de las últimas tres décadas es la de Rappaport,²⁴ que en su última versión incluye los siguientes tipos (cuadro 2). Esta clasificación tiene bases puramente morfológicas y explica las variaciones de los distintos tipos celulares en base a su grado de diferenciación. Fue creada antes del advenimiento de los métodos inmunológicos que en la actualidad se emplean para identificar con certeza el origen de las células neoplásicas, por lo que tiene fallas y es inexacta. Por ejemplo, hoy sabemos que la gran mayoría de los linfomas histiocíticos y de linfocitos poco diferenciados están formados en realidad por linfocitos transformados, metabólicamente activos, y no por histiocitos o células linfoides con grados variables de diferenciación. Los linfomas formados por histiocitos son bastante raros.

Una aportación de la clasificación de Rappaport que tuvo trascendencia clínica fue demostrar que los linfomas nodulares o foliculares, independientemente de su composición celular, tienen mejor pronóstico que aquellos con patrón de crecimiento difuso.²⁴ Tan acentuadas son las diferencias anatomopatológicas, citogenéticas y de comportamiento biológico entre los linfomas difusos y los foliculares, que estos han sido considerados los tumores benignos del tejido linfoide, no obstante que llevan a la muerte a un buen número de pacientes. Quienes así piensan, explican la diseminación e infiltración neoplásica por la movilidad y la capacidad migratoria innata de los linfocitos.

Ultimamente, el National Cancer Institute reunió a doce patólogos expertos en linfomas no Hodgkin, quienes examinaron microscópicamente 1 175 casos y confirmaron la utilidad clínica de las seis clasificaciones anatomopatológicas existentes. De este análisis surgió una nueva clasificación que divide a los linfomas en diez tipos morfológicos principales y según su comportamiento clínico los agrupa en de bajo grado, grado intermedio y alto grado de malignidad²⁵ (cuadro 3).

Cuadro 3. Clasificación Internacional de los linfomas.

I Bajo grado

- a. Linfocitos pequeños
Incluye leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico con diferenciación plasmocitoide
- b. Folicular. Predominantemente de células pequeñas hendidas
- c. Folicular. Mixto, pequeñas hendidas y grandes.

II Grado intermedio

- d. Folicular. Predominantemente de células grandes
- e. Difuso. Células pequeñas hendidas
- f. Difuso. Mixto, células grandes y pequeñas
- g. Difuso. Células grandes.

III Alto grado

- h. Células grandes. Inmunoblástico
Plasmocitoide
Células claras
Polimorfo
Con componente de células epitelioides
- i. Linfoblástico
Células con circunvoluciones
Células sin circunvoluciones
- j. Células pequeñas no hendidas
Burkitt
Con áreas foliculares.

Misceláneo

Compuesto
Micosis fungoides
Histiocítico
Plasmocitoma extramedular
No clasificados
Otros.

De hecho trascendental en el estudio de la biología de los linfomas debe calificarse la introducción de marcadores celulares, ya que permitieron caracterizar el fenotipo de las células linfoides neoplásicas. En efecto, gracias a la aplicación de técnicas inmunocitoquímicas, hoy es factible reconocer linfocitos B, linfocitos T y células de la serie histiocítica en los linfomas. Así surgieron las nue-

Cuadro 4. Clasificación de Lukes y Collins.

I Tipo indefinido

II Tipos de células T

1. Linfocitos pequeños
2. Micosis fungoides y síndrome de Sézary
3. Linfocitos con circunvoluciones
4. Sarcoma inmunoblástico

III Tipos de células B

1. Linfocitos pequeños
2. Linfocitos plasmocitoides
3. Células del centro del folículo (folicular, folicular y difuso, difuso, esclerótico con folículos, esclerótico sin folículos)
 - a) pequeñas hendidas
 - b) grandes hendidas
 - c) pequeñas no hendidas
 - d) grandes no hendidas
4. Sarcoma inmunoblástico

IV. Histiocítico

V No clasificable

vas clasificaciones funcionales que, como la de Lukes y Collins,²⁶ están basadas en conceptos modernos que relacionan su población celular con la del aparato inmune (cuadro 4).

En un principio, los trabajos científicos realizados con marcadores celulares y técnicas de inmunolocalización diferentes, arrojaron, como era de esperarse, resultados carentes de uniformidad y en ocasiones contradictorios. Conforme se acumuló experiencia con estas técnicas se reconoció que ciertos marcadores básicos son suficientes para reconocer el fenotipo de los linfocitos y consecuentemente, de gran ayuda en el diagnóstico microscópico de los linfomas.²⁷ En la actualidad estos marcadores celulares se utilizan para distinguir hiperplasias linfoides, que son policlonales, de proliferaciones neoplásicas malignas, que casi siempre son monoclonales.²⁸ Las proliferaciones linfoides policlonales están formadas por una mezcla de células B y T. Se incluyen en este grupo, los procesos reactivos y la enfermedad de Hodgkin. Cerca de 75 por ciento de todos los linfomas no Hodgkin pertenecen a la categoría de proliferaciones monoclonales de células B. Las células de estos tumores tienen un solo tipo de inmunoglobulina con una sola cadena ligera fácilmente demostrable con técnicas de inmunoperoxidasa o inmunofluorescencia. Algunas proliferaciones linfoides reactivas y ciertos casos de enfermedad de Hodgkin contienen abundantes células T. Aproximadamente 20 por

ciento de los linfomas no Hodgkin están formados exclusivamente por células T en las cuales no es posible demostrar inmunoglobulinas citoplásmicas por métodos inmunocitoquímicos. En cambio, estas células forman rosetas espontáneas con eritrocitos de carnero.²⁹ Cerca de 5 por ciento de los linfomas no poseen marcadores convencionales de células B y T.

Los anticuerpos monoclonales contra linfocitos T, en especial los de la serie OKT, constituyen un instrumento novedoso y de gran valor en la clasificación funcional de los linfomas, ya que por medio de estos anticuerpos es posible analizar subpoblaciones de linfocitos T como los cooperadores y supresores, así como inferir algunas de las sustancias elaboradas por ellos.

El empleo rutinario de marcadores inmunológicos en todos los tipos de linfomas y su correlación clinicopatológica ha hecho factible inferir el fenotipo de los linfocitos neoplásicos mediante el examen de cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina. Así en la actualidad sabemos que los linfomas de linfocitos pequeños con patrón difuso, los linfomas foliculares, el linfoma de Burkitt y el sarcoma inmunoblástico plasmocitoides están formados por células B.³⁰ En la micosis fungoides, el síndrome de Sézary, la gran mayoría de los linfomas linfoblásticos y el llamado linfoma de Lennert, las células neoplásicas poseen marcadores T. Sin embargo, predecir el fenotipo de los linfomas pleomórficos difusos T y B mediante la observación de cortes teñidos con hematoxilina y eosina es todavía muy difícil y se logra sólo en 60 por ciento de los casos.³¹ En algunos linfomas T inclusive ha sido posible inferir la linfocina elaborada por los linfocitos. Por ejemplo, el alto contenido de histiocitos epitelioides en el linfoma de Lennert probablemente se debe a la producción de factor inhibitorio de la migración de macrófagos. La misma explicación es válida para la variedad de enfermedad de Hodgkin que tiene abundantes células epitelioides. La fase terminal de algunos linfomas T periféricos es morfológicamente muy semejante a la histiocitosis maligna, lo que sugiere que el linfoma produce una linfocina capaz de estimular la actividad fagocítica de macrófagos humanos.³² Otros linfomas T periféricos guardan notable similitud con la enfermedad de Hodgkin, porque se acompañan de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y células semejantes a las de Reed-Sternberg. Estas células parecen ser reactivas y probablemente son estimuladas por la célula neoplásica que posee funciones de un linfocito T cooperador.¹⁶ Finalmente, algunos linfomas T periféricos dan lugar a hipercalcemia, la que se ha interpretado como consecutiva a la producción de un factor activador de osteoclastos por las células neoplásicas.³³

Concluiremos diciendo que el novedoso cuerpo de conocimientos acumulado acerca de los linfomas ha sido el resultado de observaciones clinicopatológicas, epidemiológicas, ultraestructurales e inmunológicas. Es fácil anticipar que los futuros estudios en este campo serán de tipo multidisciplinario y que al través de ellos se logrará el ade-

cuado análisis de parámetros morfológicos y funcionales. Se podrá asimismo conocer mejor la distribución geográfica, la historia natural y el comportamiento biológico de estos tumores.

REFERENCIAS

- Carbone, P. T.: *Staging in Hodgkin's disease*. Cancer Res. 31:1707, 1971.
- Dorfman, R. F. y Warnke, R.: *Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas*. Hum. Pathol. 5:519, 1974.
- Frizzera, G.; Moran, E. M. y Rappaport, H.: *Angio-immunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course*. Am. J. Med. 59:803, 1975.
- Lukes, R. J. y Tindle, B. H.: *Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease*. New Engl. J. Med. 292:1, 1975.
- Rosai, J. y Dorfman, R. F.: *Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases*. Cancer 30:1174, 1972.
- Nathwani, B. N.; Rappaport, H.; Moran, E. M.; Pangalis, G. A. y Kim, H.: *Malignant lymphoma arising in angio-immunoblastic lymphadenopathy*. Cancer 41:578, 1978.
- Li, F. P.; Willard, D. R.; Goodman, R. y Vawter, G.: *Malignant lymphoma after diphenylhydantoin (dilantin) therapy*. Cancer 36:1359, 1975.
- Albores Saavedra, J.; Marquez Monter, H.; Alonso Viveros, P. y Díaz Perches, R.: *Linfoma de Burkitt en México*. Rev. Med. Hosp. Gral. (Méx.) 29:647, 1966.
- Bennett, J. M.; Berard, C.; Thomas, G. y O'Connor, L. B.: *Histopathologic definition of Burkitt's tumor*. Bull. WHO 40:601, 1969.
- Anderson, M.; Klein, G.; Ziegler, J. L. y Henle, W.: *Association of Epstein-Barr viral genomes with American Burkitt lymphoma*. Nature 260:357, 1976.
- Jinich, H.; Rojas, E.; Webb, J. A. y Kelsey, J. R.: *Lymphoma presenting as malabsorption*. Gastroenterology 54:421, 1968.
- Salem, P. A.; Nassar, V. H.; Shahid, M. J.; Hajj, A. A.; Alami, S. Y.; Balikian, J. B. y Salem, A. A.: *"Mediterranean abdominal lymphoma" or immunoproliferative small intestinal disease I. Clinical aspects*. Cancer 40:2941, 1977.
- Nassar, V. H.; Salem, P. A.; Shahid, M. J.; Alami, S. Y.; Balikian, J. B.; Salem, A. A. y Nasrallah, S. M.: *"Mediterranean abdominal lymphoma" or immunoproliferative small intestinal disease. II. Pathological aspects*. Cancer 41:1540, 1978.
- Watanabe, S.; Nakajima, T.; Shimosato, Y.; Shimoyama, M. y Minato, K.: *T cell malignancies: subclassification and interrelationship*. Jpn. J. Clin. Oncol., Sup. 1:423, 1979.
- Kinoshita, K.; Kamihira, S.; Ikeda, S.; Yamada, Y.; Muta, T.; Kitamura, T.; Ichimaru, M. y Matsuo, T.: *Clinical, hematologic, and pathologic features of leukemic T-cell lymphoma*. Cancer 50:1554, 1982.
- Weisenburger, D. D.; Nathwani, B. N.; Forman, S. J. y Rappaport, H.: *Noncutaneous peripheral T-cell lymphoma histologically resembling mycosis fungoides*. Cancer 49:1839, 1982.
- Dorfman, R. F.: *Classical concepts of nodular (follicular) lymphomas*. Gann. Monogr. Cancer Res. 15:177, 1973.
- Lukes, R. J.: *Relationship of histologic features to clinical stages in Hodgkin's disease*. Am. J. Roentgenol. 90:944, 1963.
- Lukes, R.; Buttlar, J. J. y Hicks, E. B.: *Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture*. Cancer 19:317, 1966.
- Kim, H.; Zelman, R.; Fox, M.; Bennett, J.; Berard, C.; Butler, J.; Byrne, G.; Dorfman, R.; Hartsock, R.; Lukes, R.; Mann, R.; Neiman, R.; Rebuk, J.; Sheehan, W.; Variakojis, D.; Wilson, J. y Rappaport, H.: *Pathology panel for lymphoma clinical studies: A comprehensive analysis of cases accumulated since its inception*. JNCI 68:48, 1982.
- Mann, R. B.; Jaffe, E. S. y Berard, C. W.: *Malignant lymphomas—a conceptual understanding of morphologic diversity. A review*. Am. J. Pathol. 94:105, 1979.
- Strum, S. B.; Park, J. K. y Rappaport, H.: *Observations of cells resembling Sternberg-Reed cells in conditions other than Hodgkin's disease*. Cancer 26:176, 1970.
- Tindle, B. H.; Parker, J. W. y Lukes, R. J.: *"Reed-Sternberg cells" in infectious mononucleosis*. Am. J. Clin. Pathol. 58:607, 1972.
- Rappaport, H.; Winter, W. J.; Hicks, E. B.: *Follicular lymphomas: a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases*. Cancer 9:792, 1956.
- National Cancer Institute. *National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas*. Cancer 49:2112, 1982.
- Lukes, R. J. y Collins, R. D.: *Immunologic characterization of human malignant lymphomas*. Cancer 34:1488, 1974.
- Knowles, D. M.: *Non-Hodgkin's lymphomas. I. Immunologic and enzymatic markers useful in their evaluation*. En: *Progress in surgical pathology*. Fenoglio, C. M. y Wolff, M. (Eds.). Nueva York, Masson, 1980, vol. II, p. 71.
- Knowles, D. M.; Halper, J. P. y Jakobiec, F. A.: *The immunologic characterization of 40 extranodal lymphoid infiltrates: usefulness in distinguishing between benign pseudolymphoma and malignant lymphoma*. Cancer 49:2321, 1982.
- Knowles, D. M. y Halper, J. P.: *Human T-cell malignancies: correlative clinical histopathologic, immunologic, and cytochemical analysis of 23 cases*. Am. J. Pathol. 106:187, 1982.
- Frizzera, G.; Gajil-Peczalska, K. J.; Bloomfield, C. D. y Kersey, H. H.: *Predictability of immunologic phenotype of malignant lymphomas by conventional morphology. A study of 60 cases*. Cancer 43:1216, 1979.
- Jaffe, E.; Strauchen, J. y Berard, C.: *Predictability of immunologic phenotype of morphologic criteria in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas*. Am. J. Clin. Path. 77:46, 1982.
- Costa, J.; Jaffe, E. S.; Tsokos, M.; Cossman, J. y Fanci, A.: *Peripheral T-cell lymphoma with pulmonary involvement and erythrophagocytosis mimicking malignant histiocytosis*. Lab. Invest. 42:108, 1980.
- Grossman, B.; Schechter, G. P.; Harton, J.; Pierce, L.; Jaffe, E. y Wahl, L.: *Hypercalcemia associated with T-cell lymphoma leukemia*. Am. J. Clin. Path. 75:149, 1981.