

Disciplina de morfopatologie (cond.: conf. dr. Simu G.) a I.M.F. din Tîrgu-Mureş

### PROBLEME ACTUALE DE PATOLOGIE ŞI CLASIFICARE MICROSCOPICĂ A LIMFOAMELOR MALIGNE

G. Simu

*Limfoamele maligne*, tumori ale ţesuturilor limfatice, se întîlesc de obicei în aceste ţesuturi, în special în nodulii limfatici, dar şi în structurile limfatice digestive, splină, timus. Întrucît celulele caracteristice ţesutului limfatic, limfocitele şi histiocitele, există în orice ţesut sau organ, limfoamele pot pleca din orice structură a organismului, inclusiv din sistemul nervos.

Importanţa lor este subliniată de faptul că, împreună cu leucemiile, cu care prezintă nu rar implicaţii (leucemizarea limfoamelor, limfomatiizarea unor leucemii), constituie în jur de 10% din neoplaziile maligne. Incidenţa lor creşte lent, probabil în legătură cu acţiunea unor factori patogeni din mediul ambiant, în special a radiaţiilor, dar şi în urma creşterii numărului persoanelor cu imunodeficienţe, menţinute în viaţă de metodele terapeutice moderne. Incidenţa lor la orice vîrstă, inclusiv la tineri şi copii, le conferă un aspect deosebit de dramatic. În sfîrşit, dar nu mai puţin important, în ultimul timp s-au obţinut succese substanţiale în controlul eficient al acestor boli, exprimate prin supravieţuiri prelungite sau chiar vindecări definitive în condiţiile unui diagnostic corect şi timpuriu.

Limfoamele constituie un capitol de patologie la care specialiştii români au adus contribuţii remarcabile încă de la începutul secolului. Trebuie subliniată deosebita preocupare a profesorului Titu Vasiliu, în calitate sa de elev al lui Victor Babeş şi Ludwig Aschoff, concretizată în lucrări (1923, 1926, 1945, 1953, 1975) menţionate în tratatele de anatomie patologică de mare circulaţie (Roussy, 1949), cît şi în formarea unei şcoli de patologie limfomatoasă ale cărei lucrări au contribuit la prestigiul ştiinţei medicale româneşti.

Activitatea sa a fost continuată în special de Rubin Popa, care împreună cu colaboratorii săi, în primul rînd Macavei, Papilian jr., Şerban şi Duda, au fost printre primii în lume care au sugerat, pe baza unor observaţii anatomo-clinice, posibilitatea transformării unor reacţii inflamatoare prelungite în limfom sau leucemie (1956, 1957, 1958). O incontestabilă relaţie între leziunile limfoproliferative reactive şi limfomatoase la unii bolnavi cu hepatită cronică, reumatism cronic sau sindrom Sjögren a fost subliniată şi de Berceanu (1967). Demonstrarea experimentală a transformării reacţiei imune excesive în limfom a fost realizată, printre alţii, şi de Moraru şi colab. (1975), care a indus la şoareci limfoame transplantabile în serie prin hiperimunizare.

## Probleme actuale de nomenclatură și clasificare a limfoamelor

Studiile clasice asupra tumorilor limfatice, incluzând recunoașterea limfogranulomatozei de către *Hodgkin*, în 1832, a limfosarcomului de către *Virchow*, în 1863, au dus la clasificarea acestor leziuni, pentru care *Billroth* (1871) a propus denumirea de limfoame maligne, în două categorii principale, *limfomul Hodgkin* și *limfoamele nehodgkiniene*, comune. Ultimele, pe baza unor criterii microscopice, erau divizate în reticulosarcoame, limforeticulosarcoame, limfosarcoame limfoblastice și limfocitare și limfoame foliculare Brill-Symmers. Această clasificare simplă, clară și cu incontestabilă valoare practică, prognostică și terapeutică, se baza pe concepția că celula reticulară este un element cu larg potențial hematoformator, capabilă să genereze, între altele, histiocyte și limfocite. În ce privește limfomul Hodgkin, formă particulară de limfom în care aspectul microscopic de obicei inflamator al leziunilor contrastează cu evoluția malignă, a fost clasificat de *Jackson și Parker* (1947) în funcție de aspectul microscopic, în paragranulom, granulom și sarcom, gravitatea bolii crescând în ordinea menționată.

Aceste clasificări au fost însă depășite de progresele realizate de imunologie după 1960. S-a demonstrat lipsa relației dintre limfocite și histiocyte, celule provenind din măduva hematogenă, și celulele reticulare din organele limfoide. S-a observat de asemenea că limfoamele sint proliferații exagerate ale celulelor participante la desfășurarea reacției imune, determinate de stimulări intense, prelungite sau decurgând în organisme imunodeficiente, apărând ca leziuni imunoproliferative (*Lukes și Parker*, 1971). A apărut necesitatea formulării unei noi clasificări concordante cu noua terminologie și posedând o mai mare valoare practică. Dintre ele, s-a bucurat de succes clasificarea lui *Rappaport* (1956), care împărțea limfoamele nehodgkiniene în funcție de natura și gradul de diferențiere a celulelor tumorale, ca și de caracterul nodular sau difuz al proliferării, în forme limfocitare și histiocitare, bine sau puțin diferențiate, nodulare sau difuze. Valoarea practică a clasificării a fost verificată de numeroși specialiști (*Jones și colab.*, 1975; *Anderson și colab.*, 1982) și reiese din observațiile asupra evoluției mult mai favorabile a formelor nodulare, capabile uneori de involuție spontană (*Gattiker și colab.*, 1980).

După 1970, alți specialiști, în special *Lukes și Collins* (1974) sau *Lenner* și colab. (1975), utilizând mai mult noile cunoștințe de imunologie și considerând limfoamele reacții imune blocate într-un anumit stadiu al desfășurării lor, au formulat clasificări urmărind caracterizarea lor imunologică, recunoașterea stadiului în care s-a produs blocarea. Aceasta ar permite caracterizarea biologică a leziunii, deci aprecierea mai exactă a prognosticului, ca și a tratamentului necesar. Față de clasificarea lui *Rappaport* care poate fi ușor aplicată într-un laborator convențional de anatomie patologică, clasificările imunologice presupun o experiență particulară a specialistului și recurgerea la metode suplimentare, histoenzimatiche, imunologice sau electronooptice, pentru identificarea precisă a celulelor tumorale. Desigur, rezultatele sint mai subtile. Astfel, aplicarea acestor clasificări a permis evidențierea faptului că majoritatea limfoamelor provin din proliferarea celulelor B, majoritatea limfoamelor nodulare avînd de fapt o origine foliculară. Limfoamele histiocitare apar ca

forme rare, cazurile considerate anterior ca atare fiind de cele mai multe ori limfoame limfocitare cu celule mari, puțin diferențiate, imunoblastice. Permițind o mai bună diferențiere, aceste clasificări nu subliniau însă importanța caracterului nodular sau difuz al leziunii.

În 1982, s-a publicat rezultatul unui studiu complex pe 1175 cazuri de limfoame ne Hodgkiniene provenite din 4 institute profilate în problemă. Fiecare preparat microscopic a fost examinat de 6 experți în patologie limfomatoasă, aplicându-se pe lângă clasificările menționate (*Rappaport, Lukes-Collins și Lennert*), clasificările propuse de O.M.S. (1976), de *Bennett și colab.* (1974) și de *Dorfman* (1975). Studiul a fost executat sub egida Institutului Național de Cancer din Bethesda (Maryland). El a relevat importanța formei nodulare pentru un prognostic mai favorabil, independent de tipul celular și s-a concretizat într-o *formulare de lucru pentru uz clinic a clasificării limfoamelor ne Hodgkiniene*, care separă leziunile pe criterii microscopice în 10 tipuri majore divizate în subtipuri.

Clasificarea permite stabilirea corespondenței între tipurile și subtipurile proprii și cele ale celorlalte 6 clasificări și utilizează constant datele imunologice, individualizând forme particulare de limfoame B sau T cu comportare caracteristică. Valoarea clasificării constă în special în repartizarea diferitelor tipuri microscopice în trei grupuri, în funcție de evoluție (limfoame cu grad jos, intermediar și ridicat de malignitate), fapt deosebit de important pentru clinician. Prezintă deficiența că în anumite cazuri chiar un anatomopatolog specializat în patologie limfomatoasă, utilizând numai metode convenționale de microscopie optică, întâmpină dificultăți serioase în identificarea cu certitudine a tipului leziunii. În aceste cazuri se poate însă recurge la metodele speciale menționate.

### *Formulare de lucru a limfoamelor ne Hodgkiniene pentru uz clinic*

#### *Limfoame cu grad jos de malignitate*

- A. Limfocitar cu celule mici  
corespunzând leucemiei limfocitare cronice  
plasmocitoid
- B. Folicular, predominant cu celule clivate mici  
cu zone difuze  
cu scleroză
- C. Folicular mixt, cu celule clivate mici și celule mari  
cu zone difuze  
cu scleroză

#### *Limfoame cu grad intermediar de malignitate*

- D. Folicular, predominant cu celule mari  
cu zone difuze  
cu scleroză
- E. Difuz, cu celule clivate mici  
cu scleroză
- F. Difuz, mixt, cu celule mici și mari  
cu scleroză  
cu componentă de celule epiteloid
- G. Difuz, cu celule mari  
clivate

neclivate  
cu scleroză

*Limfoame cu grad înalt de malignitate*

H. Cu celule mari, imunoblastic

plasmocitoid  
cu celule clare  
polimorf

cu componentă celulară epiteloidă

I. Limfoblastic

cu celule răsucite  
cu celule nerăsucite

J. Cu celule neclivate mici

Burkitt  
cu zone foliculare

Diferite

Compuse  
Micoză fungoidă  
Histiocitar  
Plasmocitom extramedular  
Neclasificabile  
Alte

Sistemul poate fi însușit cu destulă ușurință de către medicul anato-mo-patolog care caută să recunoască tipul celular predominant, de obicei unul din tipurile de limfocit întâlnit la nivelul foliculului limfatic: limfocitul mic, celula mică cu nucleu clivat, celula mare cu nucleu clivat, celula mică cu nucleu neclivat și celula mare cu nucleu neclivat, exprimând transformarea blastică a limfocitului B sub acțiunea solicitării antigenice. Anumite particularități citologice permit uneori recunoașterea cu mare probabilitate a unei proliferări de celule T, care se întâlnește cam în 10<sup>0,0</sup> din limfoamele comune, dar este bine ca acest diagnostic să fie confirmat prin examinări complementare. Conduita este valabilă și în cazul rarelor limfoame de natură histiocitară.

#### *Particularități anatomo-clinice ale unor limfoame comune*

*Limfomul limfocitar cu celule mici*, singura formă cu caracter difuz în cazul leziunilor cu malignitate joasă, este ușor de recunoscut în cazul unei hiperplazii difuze de celule limfoide cu caracter diferențiat prezentând numai rare mitoze și rare celule blastice izolate sau dispuse în mici grămezi. În majoritatea cazurilor reprezintă expresia limfonodulară a leucemiei limfocitare cronice, formele fără expresie leucemică fiind rare (Rywlin, 1985). Unele cazuri prezintă diferențiere plasmocitară. Nu se întâlnește în formă nodulară. În rare cazuri poate reprezenta o proliferare cu celule T din care, în special la bolnavi din Japonia și Marea Caraibelor, unde boala este mai frecventă, s-a izolat un retrovirus, virusul limfomului uman cu celule T (Gallo și colab., 1980; Hinuma și colab., 1981).

Cele două forme foliculare considerate cu malignitate joasă sînt *limfomul folicular predominant cu celule clivate mici* și *limfomul folicular mixt, cu celule clivate mici și celule mari*. Se caracterizează, în primul caz, prin foliculi de dimensiuni și, forme relativ uniforme, constituiți în

special din celule cu nucleii clivați, fără nucleoli, puțin mai mari decât limfocitele mature, cu citoplasmă redusă și palidă. Se pot întâlni și rare celule mai mari, cu nucleii rotunzi, nucleoli evidenți și citoplasmă mai abundentă, bazofilă și pironinofilă. În al doilea caz, în leziunile cu evident caracter folicular, celule mici, cu nucleu clivat se întâlnesc în proporție egală cu celule mari, cu nucleu clivat sau neclivat.

În cadrul *limfoamelor cu grad intermediar de malignitate* se includ o formă foliculară și trei forme difuze corespunzând formelor foliculare. *Limfomul folicular predominant cu celule mari* este format în cea mai mare parte din celule mari cu nucleu neclivat, nucleolat, cu citoplasmă bazofilă, printre care se pot întâlni și celule mari cu nucleu clivat. Mitozele sînt numeroase. Există zone în care proliferarea neoplazică prezintă tendința de a deveni difuză și în care se întâlnesc aspecte de fibroză. Cele trei forme difuze sînt etichetate în funcție de tipul celular predominant, în *difuz cu celule clivate mici, difuz mixt cu celule mici și mari și difuz cu celule mari*.

*Limfoamele cu grad ridicat de malignitate* prezintă pronunțate particularități structurale și evolutive.

Astfel, *limfomul cu celule mari imunoblastic* se întâlnește de obicei la persoane mai în vîrstă, suferind de infecții cronice sau dereglări imunologice (boli autoimune, imunodepresii terapeutice), dar și la persoane mai tinere cu imunodeficiențe congenitale sau dobîndite. Se caracterizează prin evoluție deosebit de malignă și renitență la tratament. Este mai frecventă forma *plasmocitoidă* constituită din celule mari cu citoplasmă abundentă, bazofilă și intens pironinofilă; nucleii sînt mari, nucleolați, de multe ori excentrici, de unde aspectul plasmocitoid. Este o proliferare cu celule B. Mai rar se întâlnește varianta cu *celule clare*, cu citoplasmă ușor pironinofilă și nucleii centrali, cu cromatină fină și nucleoli mici dar evidenți. Ar fi de obicei expresia unei proliferări cu celule T (Lukes și colab., 1978).

Forma *polimorfă* se caracterizează printr-un amestec de celule limfoide mici dar atipice și celule mari, cu nucleii nucleolați, profund incizați, uneori lobulați sau chiar multipli, amintind celulele Sternberg-Reed, pe lângă plasmocite, histiocite uneori cu caracter epiteloid și structuri vasculare cu aspect de venule postcapilare. Corespunde limfomului zonei T al clasificării Lennert, constituind de fapt limfomul imunoblastic cu celule T. Se poate întâlni și o formă cu *celule limfoepiteloide*, numită și *limfom Lennert*.

În aceeași categorie de limfoame cu celule mari și prognostic sever mai intră două tipuri prezentînd predilecție pentru copii. *Limfomul limfoblastic*, de multe ori asociat cu tumoare timică, se întâlnește la copii mari dar și la adulți tineri, complicîndu-se de multe ori cu leucemie limfoblastică. Celulele prezintă o citoplasmă redusă, nucleii au de multe ori un aspect răsucit sau cerebriform. Se întâlnesc numeroase mitoze precum și histiocite hipertrofiate producînd aspect de cer înstelat. Producerea de fosfatază acidă și formarea de rozete spontane cu eritrocitele de oaie, pe lângă aspectul nucleilor, demonstrează natura T a celulelor neoplazice. Din acest tip nu s-a izolat niciodată un agent viral.

Cealaltă formă, *limfomul cu celule neclivate mici*, se prezintă în majoritatea cazurilor sub forma *limfomului Burkitt*, boală rară în regiunile temperate dar fiind cea mai frecventă neoplazie malignă a copiilor din

țările tropicale. Produce leziuni multiple osoase sau viscerale, interesarea limfonodulară fiind mai puțin caracteristică. Tumorile, urmare a infecției cu herpes—virusul Epstein-Barr la persoane cu imunitate deprimată, sînt foarte sensibile la tratamentul cu citostatice. Microscopic este caracteristică proliferarea uniformă de celule blastice, rotunde, cu nucleii fără incizuri, monomorfi, cu nucleoli evidenți. Citoplasma redusă, intens bazofilă, conține vacuole cu material lipidic. Mitozele sînt numeroase, ca și histiocitele hipertrofiate care conferă și în acest caz aspectul de cer instelat. Grămezile de celule neoplazice sînt separate de vase cu pereți subțiri.

În categoria *limfoamelor diverse* sînt incluse cîteva forme mai rare. *Limfomul compus* desemnează situația rară cînd în același organ sau țesut coexistă două tipuri net diferențiate de limfom ne Hodgkinian sau chiar leziuni de limfom ne Hodgkinian și limfom Hodgkin. Recunoașterea leziunii compuse este în special importantă cînd cele două tipuri reprezintă grade diferite de malignitate, în special asocierea unui tip folicular cu malignitate joasă cu tipul imunoblastic cu malignitate ridicată (Kim și colab., 1977). Prognosticul depinde de prezența celei mai maligne leziuni.

*Micoza fungoidă* este un limfom T cu debut cutanat, care determină progresiv la nivelul pielii leziuni eczematoase, infiltrative și net tumorale. Interesează de obicei persoane în vîrstă. Microscopic se observă infiltrate polimorfe cu limfocite, histiocite, plasmocite, eozinofile, printre care celule Lutzner (celule T cu nucleu cerebriform) și celule micotice (celule mononucleare mari, cu nucleu cerebriform, simulînd celulele Sternberg-Reed). Se complică cu leziuni limfonodulare și viscerale. Interesarea limitată la epiderm constituie *boala Woringer-Kolopp*, formă excepțională. *Sindromul Sézary* sau eritrodermia exfoliativă generalizată prezintă, pe lângă leziuni cutanate sau limfonodulare asemănătoare, prezența în sînge a unor celule limfoide atipice, asemănătoare celor micotice, celulele Sézary. Este interesant faptul că retrovirusul limfomului uman cu celule T a fost izolat prima dată de la un astfel de bolnav.

În ultimii ani, pe baza criteriilor microscopice, s-a utilizat termenul de *limfom histiocitar* pentru leziunile denumite anterior reticulosarcome, caracterizate de celule mari, cu nucleii veziculoși, nucleoli evidenți, citoplasmă relativ abundentă, interesînd atît copiii cît și adulții, prezentînd predilecție pentru leziuni extralimfonodulare (digestive, cutanate, osoase) și avînd o malignitate ridicată. Studii histoenzimaticе și imunologice au arătat însă că peste 50—60% din aceste limfoame „histiocitare“ sînt de fapt cu celule B, 5—15% cu celule T, numai 5% din ele fiind constituite din celule cu caracter histoenzimatic și morfofuncțional histiocitar (restul fiind constituite din celule lipsite de caracterizare imunologică, limfoame cu celule nediferențiate sau nule). Din această cauză diagnosticul de limfom histiocitar trebuie stabilit cu extremă prudență numai pe baza unor criterii microscopice (o rețea mai bogată de reticulină se întîlnește numai inconstant). Raporturi structurale cu adevăratul limfom histiocitar prezintă *histiocitoza malignă*, boală rară cu evoluție de obicei acută sau subacută, caracterizată prin febră, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, producînd decesul în cîteva luni. Poate avea un caracter familial (histiocitoza eritrofagică Mac Mahon). Microscopic se traduce printr-o proliferare generalizată de histiocite atipice în splină, noduli limfatici, ficat, măduvă

hematogenă și alte organe, cu constante fenomene de eritrofagie. Se poate asocia cu transformare leucemică (leucemie histiomonocitară).

De asemenea în această ultimă categorie sînt încadrate formele extramedulare de *plasmocitom*. Ar trebui inclusă și *leucemia cu celule pârtoase* sau reticuloendoteliioza leucemică, boală rară, evoluînd cronic cu pancitopenie și splenomegalie. În splină, măduvă hematogenă și noduli limfatici se observă o hiperplazie de celule mononucleare, care pe frotriurile sangvine prezintă prelungiri citoplasmice filiforme justificînd denumirea de celule pârtoase. Apare ca expresia transformării neoplazice a unor celule capabile de diferențiere ulterioară în celule B, uneori însă și în celule T sau în monocite (Robbins și colab., 1984).

### *Clasificarea microscopică a limfomului Hodgkin*

În 1966, *Lukes* și *Butler* au formulat o nouă clasificare microscopică a bolii Hodgkin, bazați pe fenomenul caracteristic de scădere progresivă a limfocitelor și înmulțire paralelă a celulelor Sternberg-Reed și a țesutului conjunctiv în structurile limfatice ale acestor bolnavi. Clasificarea a fost adoptată, cu unele mici modificări, de o conferință pentru-nomenclatură de la Rye, N. Y. (1966), definind 4 tipuri microscopice.

*Predominanța limfocitară* (20% din bolnavi) prezintă microscopic aspectul unei hiperplazii de limfocite și/sau histiocite cu caracter nodular sau difuz, cu tendință la dispariția structurii limfonodulare; se întîlnesc rare celule Sternberg-Reed. Are un prognostic relativ favorabil.

*Scleroza nodulară* (35%) este caracterizată de prezența unor benzi de țesut conjunctiv care încercuiesc și separă noduli de țesut limfatic, în care mai persistă un important număr de limfocite. Pe lângă celule Sternberg-Reed obișnuite, există și numeroase celule de dimensiuni mari, cu nucleu unic-lobulat sau multiplu, cu nucleoli proeminenți și cu citoplasmă clară, cu aspect lacunar, de unde numele de celule lacunare; sînt caracteristice acestei forme. Prognosticul de asemenea relativ mai favorabil este urmarea faptului că această formă nu prezintă tendința de a se transforma în forme mai grave (celularitate mixtă, depleție limfocitară).

*Celularitatea mixtă* (25%) corespunde granulomului Jackson-Parker, constînd din granuloame formate din diverse tipuri de celule, limfocite, plasmocite, histiocite, dar și numeroase polinucleare, de multe ori eozinofile, zone de necroză și fibroză. Celulele Sternberg-Reed sînt din ce în ce mai numeroase; pe măsură ce numărul limfocitelor scade și boala se agravează.

*Depleția limfocitară* (20%) se prezintă sub două aspecte. În *fibroza difuză* țesutul limfoid este înlocuit în mare parte de zone de fibroză în care se întîlnesc numeroase celule Sternberg-Reed. În forma *reticulară*, corespunzînd vechiului sarcom Hodgkin, țesutul limfoid este înlocuit de o proliferare de celule atipice, multe din ele multinucleate, cu aspect de celule Sternberg-Reed. Ambele tipuri prezintă evoluție deosebit de gravă.

### *Concluzii: indicații practice*

Pentru stabilirea unui diagnostic microscopic corect este importantă recoltarea biopsiei limfonodulare la orice bolnav la care tratamentul

antiinflamator nu produce regresivitatea sau cel puțin stabilizarea în decurs de o lună a unei limfadenopatii de natură necunoscută. În acest fel, majoritatea limfoamelor pot fi recunoscute într-o formă microscopică timpurie, susceptibilă unui tratament eficient.

Se recomandă recoltarea integrală, inclusiv a capsulei, a unui nodul limfatic, pe cât posibil cervical (dacă există această interesare); nodulii axilari sau inghinali vor fi recoltați numai în cazul interesării exclusive a acestor regiuni. Piesa va fi secționată longitudinal în două fragmente și introdusă imediat în fixator. Se preferă amestecul de alcool 96°—65 ml, cloroform — 20 ml, formol concentrat 10 ml, acid acetic 10 ml pentru 24—48 ore. După includere în parafină se execută preparate colorate cu hematoxilină-eozină, tricrom van Gieson, impregnație argentică Gömöri, verde metil-pironină Brachet. Aceste 4 colorații permit stabilirea unui diagnostic corect în majoritatea cazurilor, în conformitate cu sistemele de clasificare menționate (Bethesda, Rye). În cazuri particulare se poate recurge la examinări suplimentare, histoenzimatică, imunologică sau electronooptică, permițând confirmarea observațiilor efectuate la microscopul obișnuit. Executarea de preparate electronooptice din piese deparafinate, postfixate în glutaraldehidă, incluse în epon și tratate cu acetat de uraniu, după tehnica Hultquist-Karlson, permite de multe ori obținerea de informații suplimentare, cu evitarea unei noi biopsii.

#### Bibliografie selectivă

1. Anderson T. și colab.: *Cancer* (1982), 50, 2699; 2. Bennett M. F. și colab.: *Lancet* (1974), 2, 405; 3. Berceanu S.: II<sup>nd</sup> Symp. Immunotherapy, Bucharest, 1967, 57; 4. Dorfman R. F.: *Lancet* (1974), 1, 1295; 5. Ducea C. și colab.: U.S.S.M. — *Medicină internă*, Cluj, 1957; 6. Gattiker H. H. și colab.: *Cancer* (1980), 45, 2627; 7. Jones S. E. și colab.: *Cancer* (1973), 31, 806; 8. Kim H. și colab.: *Cancer* (1977), 40, 959; 9. Lennert K. și colab.: *Brit. J. Haematol.* (1975), 311, 193; 10. Lennert K.: *Histopathologie der non-Hodgkin Lymphome*. Springer, Berlin, 1981; 11. Lukes R. J. Butler J. J.: *Cancer Res.* (1966), 26, 1063; 12. Lukes R. J., Parker J. W.: *Concepts of disease* (Bronson J. G., Gall E. A., ed.), MacMillan, New York, 1971, 924; 13. Lukes R. J., Collins R. D.: *Cancer* (1974), 34, 1488; 14. Macavei I. și colab.: *Clujul Med.* (1957), 30, 109; 15. Măthé G. și colab.: *WHO histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues*. WHO, Geneva, 1976; 16. Moraru I. și colab.: *Sesiunea Inst. V. Babeș*. București, 1975; 17. Rappaport H. și colab.: *Cancer* (1956), 9, 792; 18. Popa R. și colab.: *Obst. Ginecol.* (1958), 6, 69; 19. Robbins S. W. și colab.: *Pathologic bases of diseases*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1984, 653; 20. Rosai J.: *Ackerman's surgical pathology*. C.V. Mosby, St. Louis, 1981, 1150; 21. Rywlin A.M.: *Anderson's pathology* (Kissane J.M. ed.), C.V. Mosby, St. Louis, 1985, 1257; 21. Simu G. și colab.: *Rev. med. (Tg.-Mureș)*, (1985), 31, 22; 22. Vasiliu T.: *Singele și organele hematopoietice*. *Tratat de patologie clinică și anatomie patologică*. Ed. Univ., Cluj, 1923; 23. Vasiliu T.: *Hematologica* (1957), 42, 3; 24. \* \* \*: *National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin lymphomas*. *Cancer* (1982), 49, 2112.