

CDD: 616.42

CDU: 616-006.441

INTRODUÇÃO AO ESTUDO DAS DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS

HALLEY PACHECO DE OLIVEIRA *

ERNANI SALTZ **

É feito um estudo sobre os diversos tipos de linfócitos e a sua importância em doenças linfoproliferativas. O autor apresenta uma classificação destas doenças e explica os transtornos imunológicos associados.

Os novos conceitos sobre a heterogeneidade da população linfocitária, constituída de linfócitos B, T e «nulos», vieram alterar profundamente os conceitos classicamente estabelecidos sobre as condições linfoproliferativas, da mesma forma que modificaram os conhecimentos sobre os estados de deficiência imunológica. (Hansen e Good). Com isto novas classificações tem sido propostas (Lannert, Lukes e Collins, Piessens), visando incorporar ao estudo dos linfomas e estados linfoproliferativos estes novos conhecimentos. Estas classificações procuram fornecer a estas condições, bases funcionais que permitam estabelecer correlações mais adequadas entre os achados morfológicos e imunológicos dos estados linfoproliferativos e seu comportamento clínico e resposta terapêutica. Indubitavelmente tais linhas de pesquisas dentro de alguns anos

atingirão estas proposições e todas as noções clássicas sobre as doenças malignas do tecido linfocitário e histiocitário terão de ser revistas e analisadas à luz destes novos conhecimentos. Entretanto, como todos os conhecimentos atuais disponíveis são baseados nas classificações morfológicas clássicas e representam uma quantidade formidável de informações, o estudo clínico e terapêutico ainda têm de ser baseado nas mesmas.

Além do mais, as classificações de bases imunológicas disponíveis ainda não respondem às necessidades práticas pois, se é possível classificar de um modo mais ou menos preciso a. linfopatias malignas originárias dos linfócitos B, como a leucemia linfocítica crônica, e doença de Waldenström, o mieloma múltiplo e certas formas de linfomas linfocíticos, o mesmo não se pode dizer no que concerne às condições malignas que teriam origem no linfócito T. Exceto certas afecções como a síndrome de Sézary, as outras condições permanecem bastante obscuras. Destas a mais importante é a doença de Hodgkin, na qual há uma profunda alteração na reatividade lin-

* Livre Docente da UFRJ — Rio de Janeiro.

** Professor Assistente da UGF — Rio de Janeiro.

focitária T, cuja deficiência «permitiria» a proliferação de uma célula maligna neoformada, a célula de Sternberg. Todavia, no estado atual de nossos conhecimentos, é impossível até mesmo asseverar se esta célula é de origem linfocitária («expressão poliploide de um linfócito alterado»), ou histiocítica (Hansen e Good). E mesmo no terreno das células B as noções ainda não se encontram suficientemente firmes: muito recentemente Davis (1976) estudando com marcadores de superfície os linfócitos da leucemia linfocítica crônica conclui que a «classificação de leucemia linfocítica crônica como doença pura das células B não é, no momento, justificável».

BIOLOGIA DOS LINFÓCITOS: CÉLULAS T, B E NULAS

A classificação atual dos linfócitos é baseada em numerosos estudos sobre os efeitos da remoção de órgãos linfóides primários na resposta imunológica. Estes órgãos são constituídos por estruturas linfoepiteliais derivadas das junções ecto-endodérmicas durante a vida embrionária. Dois órgãos linfóides primários foram identificados: o timo, que é encontrado nas aves e nos mamíferos e a bursa de Fabricius, que somente é encontrada nas aves. Nos mamíferos é certa a existência de estruturas «bursa-equivalentes», talvez representadas pelas placas linfóides intestinais.

O timo é responsável pela «programação» dos precursores linfocitários de modo que os mesmos tornam-se capazes de realizar as funções específicas conhecidas como «imunidade me-

diada por células». Estas funções incluem a sensibilidade retardada, a rejeição de enxertos, a reação do enxerto contra o hospedeiro, a defesa contra organismos intracelulares e possivelmente a prevenção da formação endógena de tumores. Os linfócitos com estas capacidades funcionais são chamadas T (Timo-dependentes). Experimentalmente sua ausência pode ser provocada pela timectomia neonatal. O mesmo foi verificado em patologia humana, na condição caracterizada pela ausência congênita do timo, nas síndromes de Nezeloff e de DiGeorge. Nestas condições um certo número de áreas específicas, existentes nos chamados «órgãos linfóides secundários (baço e gânglios) e denominadas timo-dependentes ficam inteiramente vazias de células. A imunidade mediada por células é inteiramente comprometida nestas situações (Hoyer e cols.).

Da mesma forma, a bursectomia efetuada num período embrionário precoce resulta na total ausência de células B. As áreas denominadas bursa-dependentes existentes nos órgãos linfóides periféricos ficam vazias de linfócitos e de células plasmáticas, e a produção de anticorpos completamente comprometida. Em patologia humana o modelo correspondente à bursectomia das aves é representada pela agamaglobulinemia de Bruton (Good e cols., 1968).

Entretanto, embora estes experimentos observações clínicas demonstrem a coexistência de duas populações linfocitárias com diferentes funções, em circunstâncias normais a resposta imune ao estímulo antigênico resulta da cooperação entre estes dois tipos

de células (Allison e Davies). Igualmente participam neste sistema as células macrófágicas («M»). Por exemplo, os macrófagos são essenciais para «apresentação» ótima do antígeno («processamento do antígeno») aos linfócitos. Também para a produção ótima de anticorpos pelas células B é essencial o auxílio de células T («helper T cells»).

Uma terceira classe de linfócitos foi

recentemente descrita, denominada células nulas («nulls cells»), assim designadas por não apresentarem as características das células B ou T. Alguns dados preliminares indicam que algumas destas células possam ser precursoras das linhagens tanto das células T como B, mas sua exata origem e funções não ainda esclarecidas. As características principais dos linfócitos B e T são encontradas na Tabela I.

TABELA I
DIFERENÇAS ENTRE CÉLULAS HUMANAS B E T

	B	T
— Programado por	Bursa - equivalente	Timo
— Localização em gânglios	Cortical, medular e Folicular	Paracortical e Perifolicular
— Localização no Baço	Polpa periférica Branca e Vermelha	Áreas Periarteriolares
— Função	Imunidade - humoral	Imunidade celular
— Imunoglobulinas de Superfície	Presentes	Ausentes
— Rosetas E	Não	Sim
— Rosetas EAC	Sim	Não
— Rosetas EA	Não	Não
— Antígeno Timico	Não	Sim

Os linfócitos B e T não são distinguíveis pela sua morfologia à microscopia ótica convencional. Porém tanto uns como outros apresentam uma série de características que os permite identificar.

Os linfócitos T podem ser reconhecidos pela sua capacidade de formar rosetas com os eritrócitos de carneiros. Esta formação é denominada como «roseta E». Os receptores necessariamente existentes na membrana dos linfócitos e que conferem esta capacidade não são conhecidos. Os lin-

fócitos timo-dependentes do camundongo apresentam um antígeno específico de superfície denominado «teta». A existência de um antígeno semelhante no homem ainda não foi comprovada. O soro heterólogo contra células tímicas reage também contra os linfócitos do sangue periférico que formam rosetas E. Por isto acredita-se que este antisoro detecta um antígeno timo-dependente nestes linfócitos, motivo porque esta reação é utilizada também para identificar células do tipo T.

As células B podem ser detectadas

por vários métodos. Os linfócitos B tem um receptor para o complexo antígeno-anticorpo-complemento que pode ser demonstrado utilizando eritrócitos de carneiro (E) revestidos com anticorpos (A) e complemento (C). Misturando estes eritrócitos («EAC») com linfócitos B há formação de rosetas denominadas «rosetas-EAC», similares às rosetas E formadas pelas células T.

Os linfócitos B também podem ser identificados pela presença de um receptor para porção Fc da imunoglobulina IgG que pode ser detectado incubando estas células com uma gama-globulina fluoresceinada. Os linfócitos com o receptor Fc ligar-se-ão à gama-globulina e facilmente serão identificados em microscopia fluorescente.

Os linfócitos B podem ter imunoglobulinas em sua membrana, que podem ser demonstradas com antiséros fluoresceinados contra imunoglobulinas humanas.

Os linfócitos B e T também podem ser distinguidos pela sua morfologia na microscopia eletrônica de varredura: os linfócitos T apresentam uma superfície lisa, enquanto os linfócitos B são revestidos por microvilosidades.

As células macrofágicas («M») podem ser detectadas pela capacidade que têm de formar rosetas com eritrócitos (E) revestidos unicamente com anticorpo IgG (A). Por isto, este terceiro tipo de roseta é denominado «roseta EA» e caracterizam estas células M.

MODELO PARA O ESTUDO DAS DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS BASEADO NAS RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS DOS LINFÓCITOS AOS ESTÍMULOS ANTIGÊNICOS

Recentemente Lukes e seus colaboradores propuseram uma nova classificação dos linfomas baseados nos progressos atuais sobre a fisiologia linfocitária. Sua hipótese é baseada na presunção de que os linfomas exprimem diferentes estágios da diferenciação normal observada nos linfócitos estimulados. Esta hipótese foi extendida por Piessens a todas as doenças linfoproliferativas. (Tabela II).

A primeira célula que pode ser reconhecida na linhagem linfocitária B, em virtude da existência em sua superfície de imunoglobulinas, é o linfócito B «virgem», denominado por Piessens de B₁. Este linfócito ainda

não foi exposto ao antígeno, donde sua designação. Esta célula é encontrada na área perifolicular, B dependente, dos gânglios linfáticos. Ao que tudo indica, uma proliferação de células bloqueada a este nível resulta na leucemia linfocítica crônica e em certas formas de linfomas difusos bem diferenciados.

Ao ser introduzido o antígeno, uma série de modificações morfológicas são observadas nos gânglios linfáticos. O antígeno é captado no centro do folículo, principalmente na superfície das células dendríticas reticulares perifoliculares (macrófagos) em íntima associação com linfócitos e induz a transformação blástica destes linfócitos, resultando na formação dos «imunoblastos». De acordo com Lukes as

TABELA II
ORIGEM HIPOTÉTICA DAS DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS
DA LINHAGEM DAS CÉLULAS B

NÍVEL DE DIFERENCIAÇÃO DO LIN- FÓCITO	CONDIÇÃO LINFOPROLIFERA- TIVA PROPOSTA	COMENTÁRIOS
B (não estimulado) 1	LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔ- NICA	HISTOLOGIA DIFUSA, DOEN- ÇA NÃO GANGLIONAR, PRO- GRESSÃO LENTA
LINFÓCITOS PEQUENOS CLIVADOS	linfoma linfocítico	HISTOLOGIA NODULAR, PRO- GRESSÃO LENTA
LINFÓCITOS GRANDES CLIVADOS	linfoma linfocítico	NODULAR — DIFUSO, PRO- GRESSIVIDADE VARIÁVEL
LINFÓCITOS PEQUENOS NÃO CLIVADOS	linfoma linfocítico Tumor de Burkitt	
LINFÓCITOS B : IMUNOBLASTOS 2 GRANDES NÃO CLIVADOS	linfoma linfocítico sarcoma imunoblástico de células reticulares Imunoblastoma	DIFUSOS — RAPIDAMENTE PROGRESSIVOS CONSECUTIVO A ESTIMULA- ÇÃO CRÔNICA (LUPUS ERI- TEMATOSO DISSEMINADO, SINDR. SJÖGREN, ENXER- TOS)
LINFÓCITO B ₃ (células memória)	leucemia linfocítica crônica (?)	FORMAS COM GAMOPATIA MONOCLONAL (?)
LINFÓCITO B ₄ (Linfoplasmocitoides)	Doença de Waldenström Doenças das Cadeias Pesadas	COMPONENTES IGM FRAÇÕES DAS CADEIAS PESADAS
LINFÓCITO B : plasmócito 5	Mieloma múltiplo	GAMOPATIAS MONOCLONAIS (SEG. PIESENS)

várias etapas desta transformação linfocitária podem ser reconhecidas morfológicamente, com a formação em ordem e sucessivamente de pequenos e grandes linfócitos clivados seguida pela formação de pequenas e grandes células não clivadas. O linfócito grande e não clivado que possui um abundante citoplasma corado fortemente pela pironina é, quase certamente o imunoblasto, derivado do linfócito B. Estas células pironinófilas também são vistas em culturas de tecidos estimuladas. Como era de supor, encontram-se ausentes nos gânglios linfáticos dos portadores de agamaglobulinemia de Bruton. Estes imunoblastos, classificados por Piéssens como B₂, são as principais células em divisão no centro folicular estimulado, enquanto as células clivadas são essencialmente células em repouso. Acredita-se que a proliferação de células ao nível da passagem do pequeno linfócito perifolicular para imunoblastos, dê origem à várias formas de linfomas linfocíticos, como será discutido nos próximos parágrafos.

Da divisão do imunoblasto (B₂) surgem duas progênias distintas. Uma dá origem às células «memória» do tipo B (células B₃), que são pequenos linfócitos destinados a «arquivar» a configuração antigénica a qual foram expostos e, ao serem novamente expostos a mesma, reiniciarem o ciclo de transformação. Provalmente as células B₃ dão origem também a quadros de leucemias linfocíticas crônicas e de linfomas bem diferenciados, como sua célula ancestral B₁.

A outra progênie do imunoblasto B₂ dá origem à célula plasmática linfocítica (B₄), que não somente apresenta

uma imunoglobulina em sua superfície, mas também é capaz de secretar esta imunoglobulina. Provavelmente a doença de Waldenström resulta de um clone originário de células deste nível. O produto final da diferenciação das células B é a célula plasmática, classificada por Piéssens como B₅. A malignização ao seu nível

dá origem ao mieloma múltiplo.

Esta classificação é extremamente atraente e representa sem dúvida um avanço no conhecimento destas condições. Entretanto é preciso não esquecer que não se dispõe no momento de provas de que as morfologias destas diferentes neoplasias reflitam realmente este nível de diferenciação linfocitária a que supostamente pertencem. Trata-se apenas do que se poderia chamar de uma hipótese de trabalho, cuja veracidade tem de ser testada em condições clínicas e experimentais.

A maturação da célula T muito presumivelmente segue uma linha similar à das células B. Um linfócito T₁ não comissionado poderá se transformar num imunoblasto T₂ em contato com o antígeno. A progênie das células T₂ consiste na linhagem das células T «memória» T₃ e na linhagem das células efectoras da imunidade celular, T₄: células matadoras («Killer cells»), células auxiliares (helper cells), etc.. No momento, não se dispõe de de-

monstrações *in vitro* suficientemente claras destes diferentes estágios para poder-se tentar uma correlação dos mesmos com as diferentes doenças linfoproliferativas originárias das células T. Por isso não é possível efetuar-se uma classificação funcional das doenças linfoproliferativas T. (Piessens)

CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DAS DOENÇAS HUMANAS LINFOPROLIFERATIVAS

Os métodos para tipar os linfócitos B e T têm sido aplicados às doenças linfoproliferativas para determinar a natureza celular de seus componentes. Isto permitiu classificar estas entidades em doenças de linfócitos T ou B. Entretanto, como já foi salientado, estas classificações carecem de algumas comprovações fundamentais, das quais a mais importante é a demonstração inequívoca de que os linfócitos que sofreram transformações malignas retêm as mesmas características de membrana dos linfócitos normais dos quais provieram.

Por outro lado, a identificação dos linfócitos B baseada apenas na existência de imunoglobulinas de superfície merece algumas observações. As imunoglobulinas de superfície nestes linfócitos neoplásicos podem ter as seguintes origens, pelo menos teoricamente: 1) serem de fato um componente intrínseco da superfície celular, atestando a efetiva origem B do linfócito; 2) resultar da adsorção passiva da membrana celular de imunoglobulinas solúveis presentes no soro ou nos meios de cultura; 3) serem o resultado de uma reação imunológica. Seriam nestes casos anticorpos secre-

tados pelos linfócitos B normais contra os linfócitos neoplásicos.

Com estas restrições, a tentativa de classificação das doenças linfoproliferativas B encontra-se sumariada na Tabela II, de acordo com Lukes e Collins, modificada por Piessens.

A estes tipos, poderia acrescentar-se a forma reticulo-histiocítica M, que seria o reticulo-sarcoma do tipo M (Hensen e Good).

Por outro lado na Tabela III estão correlacionadas a condições em que foi possível de fato demonstrar a origem linfocitária, B ou T, de seus componentes celulares.

BREVE DISCUSSÃO DOS DIFERENTES TIPOS DE DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA — a maioria dos linfoblastos na LLA não apresentam marcadores B ou T. Sua origem não pode ser demonstrada pois, com os métodos atualmente disponíveis. Em cerca de 25% dos casos, entretanto, é possível provar que os linfoblastos leucêmicos formam rosetas E o que sugere sua origem T. Estes casos possivelmente teriam uma evolução mais aguda e seriam formas mais leucêmicas e tumorais, muito especialmente mediastinais.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA — a maioria dos pesquisadores concorda que quase todos os linfócitos de uma alta porcentagem de casos de LLC são de origem B. Possivelmente o número de linfócitos T residuais é correlacionado com a atividade da doença e reflete o mecanis-

TABELA III

CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS
DE ACORDO COM O TIPO CELULAR ORIGINÁRIO

AFECÇÕES DE CÉLULAS B:

1. Leucemia linfocítica crônica — quase todos os pacientes
2. Linfomas linfocíticos — cerca de 60 % dos casos. As formas B são mais comuns nos casos com histologia do tipo nodular e nos pacientes mais idosos.
3. Leucemia de células em cabeleira (origem histiocítica?)
4. Doença de Waldenström.
5. Doenças de cadeiras pesadas.
6. Mieloma múltiplo.

AFECÇÕES DE CÉLULAS T:

1. Leucemia aguda linfoblástica: em cerca de 25 % dos casos.
2. Leucemia linfocítica crônica: em raros casos atípicos, em geral exibindo grande esplenomegalia e curso progressivo.
3. Linfomas linfocíticos: cerca de 40 % dos casos. As formas T são mais comuns nos tipo de histologia difusa que ocorrem em pacientes mais jovens.
4. Síndrome de Sézary. Micose fungóide?
5. Doença de Hodgkin?

mo normal de rejeição destas células normais às células B leucêmicas.

Uma minoria de pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica são da variedade T. Na série de Seligmann isto representaria menos de 3% dos pacientes. A evolução destes casos é muito mais grave do que nas formas usuais e os linfócitos na periferia apresentam mais o aspecto de «prolinfócitos».

É possível que esta forma represente apenas uma exteriorização leucêmica de um linfossarcoma T.

**LEUCEMIA DE CÉLULAS EM CA-
BELEIRA** («hairy cell leukemia») — Esta doença caracteriza-se por uma esplenomegalia volumosa com a presença de células em cabeleira no sangue periférico. A verdadeira natureza

desta condição permanece obscura, mas a microscopia eletrônica de varredura demonstra a presença de vilosidades na superfície das células leucêmicas semelhantes às dos linfócitos B normais. Entretanto o núcleo demonstra a presença de indentações semelhantes às dos monócitos.

LINFOMAS LINFOCÍTICOS — os estudos de células em suspensão provenientes de pacientes com linfomas linfocíticos demonstrou que existem variedades B e T destes linfomas. O mesmo foi confirmado pelo estudo de cortes de gânglios, estudado com diferentes métodos, inclusive com microscopia de varredura. As formas nodulares de linfomas foram prevalentemente do tipo B e as formas difusas do tipo T. A proporção de linfomas B e T é

aproximadamente de 2:1. Os adultos apresentam com mais frequência a variedade B e as crianças e os jovens mais a variedade T.

SÍNDROME DE SEZARY — nesta forma de linfoma, caracterizada por uma infiltração difusa eritrodérmica da pele e presença no sangue circulante de células contendo um núcleo de aspecto cerebriforme, os linfócitos são caracteristicamente do tipo T (Prunieras). Quanto à micose fungóide, um outro tipo de linfoma cutâneo, a sua origem T ainda não foi demonstrada de uma maneira tão convincente.

DOENÇA DE WALDENSTRÖM — as células da doença de Waldenström não secretam apenas IgM, como a carregam em sua superfície. Estas células derivam-se claramente da progênia B (B₄).

MIELOMA MÚLTIPLO — as células plasmocíticas do mieloma secretam imunoglobulinas, característica fundamental das células B diferenciadas em plasmócitos (nível B₅).

DOENÇA DE HODGKIN — nesta condição foi apenas possível demonstrar que a imunidade celular encontra-se gravemente comprometida. A origem da célula de Sternberg, elemento maligno básico desta entidade, continua objeto de especulação. Classicamente sempre foi admitido que se originasse de uma célula reticular (Order e Helman). Entretanto sua origem linfocitária já foi admitida: seria uma «expressão poliplóide de um linfócito transformado» (Tindle e colaboradores). Este linfócito maligno teria sua origem facilitada pela depressão da imunidade celular, que «permitiria» o aparecimento deste clonus celular maligno (Hansen e Good).

SUMMARY

A study is made on the different types of lymphocytes and their importance in lymphoproliferative diseases. The author presents a classification of these diseases and explains the related immunologic disturbances.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. AISENBERG, A. C. & LONG, J. C. — Lymphocyte surface characteristics in malignant lymphoma. *The American Journal of Medicine*, 58(3): 300-6, Mar. 1975.
2. ALLISON, A. C. & DAVIES, A. J. Requirement of thymus-dependent lymphocytes for potentiation by adjuvants of antibody formation. *Nature*, 233:330-2, Oct. 1971.
3. ALPER, C. A. — B-lymphocyte malignancy. *The New England Journal of Medicine*, 289(3):154-5, July 1973.
4. CRADDOCK, C. G.; LONGMIRE, R.; McMILLAN, R. — Lymphocytes and the immune response. *The New England Journal of Medicine*, 285(6): 324-31, Aug. 1971.
5. DAVIS, S. — The variable pattern of circulating lymphocyte subpopulations in chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 294(21):1150-3, May 1976.

6. EPSTEIN, A. L. & KAPLAN, H. S. — Biology of the human malignant lymphomas. I. Establishment in continuous cell culture and hetero-transplantation of diffuse histiocytic lymphomas. *Cancer*, **34** (6): 1851-72, 1974.
7. GAJL-PACZALSKA, K. J. et alii — B and cell lymphomas. Analysis of blood and lymph nodes in 87 patients. *The American Journal of Medicine*, **59**(5):674-85, Nov. 1975.
8. HANSEN, J. A. & GOOD, R. A. — Malignant disease of the lymphoid system in immunological perspective. *Human Pathology*, **5**:467-99, Sept. 1974.
9. JAFFÉ, E. S. et alii — Nodular lymphoma: evidence for origin from follicular B lymphocytes. *The New England of Medicine*, **290**(...): 813-9, Apr. 1974.
10. LENNERT, K. — Morphology and classification of malignant lymphomas and so-called reticulososes. *Acta Neuropathologica*, (Suppl.) **6**:1-16, 1975.
11. LUKES, R. J. & COLLINS, R. D. — Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*, **34**(4):1488-503, Oct. 1974.
12. LUKES, R. J. & COLLINS, R. D. — New approaches to the classification of lymphomata. *British Journal of Cancer*, **31** (Suppl. 2):1, 1975.
13. LUTZENER, M. et alii — Cutaneous T-cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Annals of Internal Medicine*, **83**(4):534-52, Oct. 1975.
14. PIESSENS, W. F. et alii — Lymphocyte surface immunoglobulins. Distribution and frequency in lymphoproliferative diseases. *The New England Journal of Medicine*, **288**(4):176-80, Jan. 1973.
15. PINCUS, S.; BIANCO, C.; NUSSENZWEIG, C. — Increased proportion of complement-receptor lymphocytes in the peripheral blood of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood: The Journal of Hematology*, **40**(3):303-10, Sept. 1972.
16. PREUD'HOMÉ, J. L. & SELIGMANN, M. — Surface bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative diseases. *Blood: The Journal of Hematology*, **40**(6):777-94, Dec. 1972.
17. PRUNIERAS, M. — Le Syndrome de Sézary existe-t-il? *Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, **13**:237-41, Mar./Apr. 1973.
18. SALMON, S.E. & SELIGMANN, M. — B-cell neoplasia in man. *The Lancet*, **2**(7891): 1230-3, Nov. 1974.
19. SEN, L. & BORELLA, L. — Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **292**(16):828-32, Apr. 1975.
20. SYMPOSIUM on Non-Hodkin lymphomata. *The British Journal of Cancer*, **31**(Suppl. 2) Mar. 1975.