

HODGKİN VE HODGKİN DIŞI LENFOMALI ERİŞKİN HASTALARDA LENFOSİT YÜZEY İŞARETLERİNİN İNCELENMESİ*

Dr.Nadir Kaya**

Dr.Emin Kansu***

ÖZET

Çalışmamızda 7 Hodgkin-dışı lenfoma, 3 Hodgkin lenfoma olgusunda periferel kan ve lenf bezinde lenfosit yüzey işaretleri ve bunların histopatolojik tiplendirme, klinik seyir, tedaviye yanıt, prognoz ile olan ilişkileri incelenmiştir. T- lenfositleri için E- rozet testi, B- lenfositleri için yüzey immünoglobulin testi uygulanmıştır.

Histopatolojik tipleri diffüz iyi diferansiye lenfositik ve diffüz az diferansiye lenfositik lenfoma olan toplam 3 olgu B- hücre tipi lenfoma olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bir lenfoblastik tip lenfoma, bir histiositik (immünoblastik) lenfoma vakası ile nadir görülen "pseudonodüler" tipte lenfoma vakasının lenf bezi hücre tiplendirilmesi sonucu T- hücre kökenli olduğu gösterilmiştir. T- hücre lenfoması kabul edilen olgulardan lenfoblastik tip lenfoma vena cava superior sendromu ve kord basısı ile hızlı, kötü seyir göstermiştir. Diğer olgular çalışmanın yapıldığı süreçte remisyonunda idiler.

Histopatolojik tipleri "mikst sellüler" (karma hücreli) Hodgkin lenfoma olan 3 olgunun 2'sinde lenf bezinde T- lenfositlerin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastaların periferel kan bulgularından Hodgkin hastalığında sık rastlanan E-rozet hücrelerinde azalma çalışmamızda da gözlenmiştir.

* Hacettepe Üni. Tıp Fak. Onkoloji Bölümü çalışmalarından.

** Öndokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

***Hacettepe Üni. Tıp Fak. Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Profesör.

SUMMARY

DETERMINATION OF LYMPHOCYTE SURFACE MARKERS IN ADULT HODGKIN'S AND NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

In this study, the lymphocyte surface markers in lymph nodes and peripheral blood and its relation with histopathologic classification, clinical observation, responding to the treatment prognose in 7 Non-Hodgkin lymphoma, 3 Hodgkin lymphoma cases are investigated.

The histopathologic types being diffuse well-differentiated lymphocytic and diffuse poorly differentiated lymphocytic lymphoma total 3 cases are studied and they are diagnosed as B cell type lymphoma.

Besides one lymphoblastic type lymphoma and one histiocytic lymphoma cases and a very rarely, seen "pseudonodüler" type lymphoma case after lymph node cell classification are proved to be T-cell originated.

The lymphoblastic lymphoma which is accepted as T-cell lymphoma showed rapid and severe progression after vena cava superior syndrome and cord compression.

The remaining cases were in remission during the study.

In two of the 3 cases typed histopathologic mixed celluler Hodgkin lymphoma T- lymphocytes in lymph node are examined to be high. In the blood results of these cases, the E- rosette that appear in Hodgkins proved to be decreased in this study.

Key words: Hodgkin's lymphoma, Non-Hodgkin's lymphoma, Immunoglobulin.

Anahtar kelimeler : Hodgkin lenfoma, Hodgkin dışı lenfoma, İmmunoglobulin.

Lenfosit yüzey işaretleri konusundaki çalışmalar hüresel immü- nitenin en önemli konularından biri olup kompleks ve hızlı geliş- me gösteren bir alandır. Günümüzde lenfositik neoplazmların ancak bazılarında kür sağlayıcı tedavilerin bulunduğu bu hastalık grubunun sınıflandırılmasındaki güçlük bilinmektedir. Sadece ışık mikroskopisi ile sınıflandırılması çok zor olan, sitolojik özel- likleri belirsiz lenfoid hücrelerin varlığı da lenfosit hücreleri tür-

lerinin tanınması için yeni tanısal kriterler getirilmesini zorunlu kılmaktadır¹.

Heteroantiserumlarla yapılan floresans mikroskopisi ve E-rozet tekniği ve monoklonal antikorların yardımıyla lenfosit özelliklerinin belirlenmesine çalışılmaktadır^{2,3}. Bu özelliklerin belirlenmesinin tiplendirme yanında klinik seyir, prognoz ve tedaviye yanıt açısından da önemli olduğu gözden uzak tutulmamalıdır.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi erişkin Onkoloji-Hematoloji Ünitesinde görülen Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomalı hastalarda lenfosit yüzey işaretlerinin incelenmesi ve bu özelliklerin histopatolojik tiplendirme, klinik seyir, tedaviye yanıt ve prognoz ile olan ilişkilerini saptamak amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 7 Hodgkin-dışı lenfoma (HDL), 3 Hodgkin Lenfoma (HL) olmak üzere 10 hasta, kontrol grubu için ise 21 sağlıklı hastane personeli alındı.

Total kan sayımı, idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri rutin yöntemler kullanılarak değerlendirilmiş kemik iliği aspirasyonu ve periferik kan yaymaları, wright boyası ile boyanmıştır. Gerekli durumlarda radyolojik ve sintigrafik tetkikler uygulanmıştır.

Lenf bezi ve kemik iliklerinin incelenmesi hemotoksilen eosin, giemsa, metilgreen-pyronin (MGP), gümüşleme tartarata rezistan asit fosfataz boya ile yapılmıştır.

Hodgkin dışı lenfoma Rappaport sınıflandırılması, Hodgkin lenfoması ise Rye sınıflandırılması esas alınarak yapılmıştır⁴.

Hasta ve kontrollerde lenfosit ayırımı Ficoll-Hypaque tekniği ile yapılmıştır⁵. T lenfositleri için E-rozet testi⁶ B lenfositleri için yüzey immünoglobulin testi uygulanmıştır⁷.

Ortalama ve standart değerler istatistiksel yöntemler kullanılarak hesaplanmıştır⁸.

BULGULAR

1- Normal değerler: 21 sağlıklı kontrolün periferik kan lenfositlerinin çalışılmasında; T-lenfositleri: 70.0 ± 6.3 ort. ± 1 Sd,

B-lenfositleri % 20.1 ±6.0 ort. ±sd olarak bulundu.

2- Hodgkin dışı lenfoma olguları : İncelemeye 5'i erkek, 2'si kadın olmak üzere toplam 7 olgu alındı. Yaşları 37-65 arasında değişmekteydi. Histopatolojik tipleri diffüz iyi diferansiye lenfositik lenfoma olan 3 olgunun (HDL-1,3,4) birinde (HDL-4) kemik iliğinde infiltrasyon saptandı. Bu olguların lenf bezi incelemelerinde Smlg⁺ hücreler HDL-1, HDL-3'de % 35, % 62 gibi yüksek değerlerde HDL-4'de düşük olarak (% 6) bulundu. Aynı olgularda lenf bezinde E⁺-rozet yapan hücreler, düşük orandaydı. Sonuçta; HDL-1 ve HDL-3 olguları B hücre lenfoması olarak kabul edildi, HDL-4 olgusunda lenf bezine hakim olan hücre tipi saptanamadı.

Diffüz az diferansiye lenfositik lenfoma olgusunda (HDL-2) kemik iliğinde infiltrasyon vardı. Lenf bezi incelemesinde Smlg⁺ hücreler % 34 gibi yüksek oranda, E⁺-rozet yapan hücreler ise % 9 gibi düşük oranda bulundu. Bu olguda B-hücre lenfoması olarak değerlendirildi.

Histopatolojik tipleri lenfoblastik (HDL-5) histiositik (immüno-blastik sarkom) HDL-6 ve psödofolliküler (HDL-7) lenfoma olan olguların tümünde lenf bezinde sırasıyla % 64, % 65, % 72 gibi yüksek oranlarda T-hücre hakimiyeti saptandı. Smlg⁺ hücre oranları düşüktü (% 5, % 12, % 0).

HDL-2 ve HDL-5 dışında tüm olgularda periferik kan incelemelerinde T-lenfosit yüzdeleri normal bulunmuştur (% 62, % 80 arasında) Smlg⁺ hücrelerin oranı ise % 4 - % 26, arasında değişmekteydi. Özetle; periferik kan yüzeyi işaretleri belirgin özellik göstermemekteydi, lenf bezi patolojisi ile aralarında korelasyon saptanamadı.

Prognostik açıdan değerlendirildiğinde; B-hücre lenfoması kabul edilen 3 olgunun 2'si (HDL-1,3) 2 ay ve 18 aydır remisyonda olmasına rağmen 1 olgu (HDL-2) 2 ay gibi kısa bir sürede ex oldu.

Lenf bezinde hakim hücre tipi saptanamayan HDL-4 olgusunda 12 aylık remisyonu takiben relaps gözlemlendi.

T-hücre lenfoması olarak değerlendirilen olguların birinde (HDL-5) vena cava superior sendromu ve kord basısı tanımlandı ve 1 ay gibi kısa sürede kaybedildi. Diğer 2 olgu (HDL-6-7) 4 ve 16 aydır remisyondaydı.

Bulgular Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I. Hodgkin-Dışı Lenfoma Hastalarında Hücre Yüzey Özellikleri.

Hasta	Histopatolojik Tip	Kemik iliği	SmIg ⁺ E ⁺ -(4°C)		SmIg ⁺ E ⁺ -(4°C)		Prognoz
			SmIg ⁺ E ⁺ -(4°C)	SmIg ⁺ E ⁺ -(4°C)	SmIg ⁺ E ⁺ -(4°C)	SmIg ⁺ E ⁺ -(4°C)	
HDL							
HDL-1.80,50/E	Diffüz iyi Differ. Lenfositik	Normal	35	0	14	62	18 ay, Remisyon
HDL-2.70,65/E	Diffüz Az Differ. Lenfositik	Nodüler infiltrasyon	34	9	26	11	1 ay, Exitus
HDL-3.FA,58/K	Diffüz iyi Differ. Lenfositik	-	62	6	11	64	2 ay +
HDL-4.ŞÜ,46/E	Diffüz iyi Differ. Lenfositik	Nodüler infiltrasyon	6	24	8	70	Relaps, 12 ay (+)
HDL-5.ŞT,37/K	Lenfoblastik Tip	Lenfosarkom H. infiltrasyonu	5	42	4	28	VCSS, Kord Basısı 1 ay, Exitus
HDL-6.OA,42/E	Histositik (immuno-blastik sarkom)Fokal	-	12	65	20	80	4 ay, Remisyon
HDL-7.ŞÜ,46/E	Pseudo-Folliküler	-	0	72	-	-	Kı.s.Remisyon, 16 ay (+)

Normal Kontroller (21 hasta) (Ort.± 1 sd

20.1±6.0 70.0±6.3

SmIg⁺ : Yüzey immünglobulin pozitif olan hücreler

E⁺-rozet (4°C): Koyun eritrositleri ile rozet yapan hücreler

3- Hodgkin lenfoma olguları : İncelemeye 2'si erkek 1'i kadın 3 olgu alındı. Yaşları 21, 45 ve 55 idi. Histopatolojik tiplendirilmede tüm olgular mixed sellüler (karma hücreli) Hodgkin hastalığı şeklindeydi. Bir olgu evre IV'da diğer 2 olgu evre II-A'daydı. 1 olguda kemik iliği infiltrasyonu saptandı.

Lenf bezi incelemelerinde H-1 ve H-2 olgularında E⁺- rozet yapan hücreler yüksek oranda (% 67, % 45) bulundu, bu bulgu lenf bezinde T-hücre hakimiyetini göstermekteydi. H-3 olgusunda E⁺- rozet yapan hücreler oranı % 5 idi. Smlg⁺ hücre oranları ise % 13, % 24, % 46 olarak saptandı.

Periferel kan incelemelerinde H-1 ve H-3 olgularında T-lenfositler (E⁺- rozet yapan hücreler) % 25, % 19 gibi düşük oranda bulunurken, H-2 olgusunda T-lenfositleri normaldi (% 75). Bulgular Tablo II'de özetlenmiştir.

TabloII : Hodgkin Lenfomasında Hücre Özellikleri.

Hasta	Histopatoloji	Kemik iliği	Len Bezi (%)		Periferel kan (%)	
			Smlg ⁺ *	E ⁺ -(4 ⁰ C)**	Smlg ⁺	E ⁺ -(4 ⁰ C)
H-1.ŞA,21/E	Mikst sellüler (Evre IV)	-	13	57	14	25
H-2.SA,45/E	Mikst sellüler (Evre II-A)	+	24	45	25	75
H-3.MB,55/K	Mikst sellüler (Evre II-A)	-	46	5	36	19

Normal kontroller (21 hasta) (ort.± 1 sd) 20.1±6.0 70.0± 6.3

* Smlg⁺: Yüzey immünglobulin pozitif olan hücreler

** E⁺-rozet (4⁰) : Koyun eritrositleri ile rozet yapan hücreler

TARTIŞMA

Hücre yüzey belirleyici çalışmalarının Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomalar ile değişik lenfoproliferatif hastalıklarda uygulanması son yıllarda büyük bir önem kazanmıştır^{2,9,10}. Bir çok lenfoma türünde, özellikle Hodgkin-dışı diffüz lenfomalarda ve karışık hücreli tiplerde histopatolojik ve morfolojik özelliklere dayanılarak T- ve B-hücre tipindeki tümörleri ayırabilmek zor olmaktadır. Hodgkin-dışı lenfomaların % 85 gibi büyük bir kısmında tümör hücreleri B-lenfositlerinin değişik farklılaşma devrelerindeki fenotipik özelliklerini göstermektedir. Geriye kalanı ise

~~% 9-10 oranında T-hücreli ve % 5-ile 6 oranında T-veya B-olmayan "null" tipinde hücrelerden kaynaklanmaktadır¹¹⁻¹³.~~

Çalışmamızda, incelediğimiz yedi Hodgkin-dışı lenfoma hastasına tedavi öncesi alınan lenf bezi biyopsilerden hazırlanan hücre suspansiyonunda lenfoid hücre işaretlerinin değerlendirilmesi ile histopatolojik tanı arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. B-hücre özelliklerinin çok belirgin olduğu vakalardan lösemik nitelikler göstermeyen üç iyi differensiye tipte lenfositik lenfoma (HDL-1, HDL-3, HDL-4) hastasında immunolojik hücre yüzey işaretleri bu bulguları yakından desteklemiştir. Bir vakamızda, nodüler kemik iliği infiltrasyonu gösteren diffüz az-diferensiye lenfositik lenfoma izlenmiş ve lenf bezinde % 34 oranında B-lenfositleri tesbit edilmiştir.

Lenf bezinden hazırlanan suspansiyonlarda normal B-hücre dağılımı değişik serilerde büyük farklılıklar göstermektedir. Ancak, neoplastik lenfoid hücre infiltrasyonu gösteren bir lenf bezinde yüzey Ig-pozitif (SmIg+) bulunan hücrelerin oranının % 10-12'nin üzerinde bulunması halinde bu tümörlerin B-lenfosit kökenli olabileceğine daha kuvvetle inanılmaktadır¹². Bu nedenle, vakalarımızdan üçünde (HDL-1,2 ve 3) lenf bezi SmIg(+) hücrelerinin % 35, % 34 ve % 62 oranlarında bulunuşu bu tümörlerin B lenfositlerinden oluştuğunu göstermektedir. HDL-4 vakamızın lenf bezi bulguları belirgin bir B-tipi lenfoma niteliği göstermemiştir. HDL-5 vakasında histopatolojik özellikler lenfoblastik tipte bir lenfoma tanısı ile uyumlu bulunmuş ve lenf bezinin değerlendirilmesinde % 42 oranında E⁺-rozet pozitif lenfoblastların varlığı ile bu hastada bir "T-lenfoblastik lenfoma" olduğu kanısına varılmıştır. Nitekim, literatürdeki bulgulara^{14,15} paralellik göstermek üzere hastanın seyri vena kava superior sendromu ve kord basısı ile ağırlaşarak tanıdan bir ay sonra gibi kısa sürede kaybedilmiştir. Hodgkin dışı lenfoma vakalarından HDL-6'da histopatoloji fokal tutulum gösteren histiositik (immünoblastik) sarkom olarak değerlendirilmiş ve methyl-green-pyronin boyası ile aşırı prohilic hücrelerin varlığı bu hücrelerde protein ve RNA sentezinin fazlalığını yansıtmıştır. Lenf bezinde fokal tutulma olmasına karşın dokunun tümünden hazırlanan lenf bezi suspansiyonunda % 65 oranında E-rozet yapıcı T-hücrelerinin varlığı bu hastanın da bir "T-tipinde immünoblastik sarkom" olabileceğini göstermiştir.

HDL-7'den lenf bezinde konvülsiyon gösteren irregüler şekilli ince kromatin yapısında çekirdekleri olan az sitoplazmalı hücrelerin normal lenf bezi yapısını bozarak infiltrasyon gösterdiği izlenmiştir. Ayrıca, bu hücrelerin "pseudo" nodüler tarzda, ara-

larında ince kollajen fibrillerin ve lenfoid hücrelerin bulunduğu gruplar oluşturduğu dikkati çekmiştir. Bu değişik özellikleri taşıyan lenf bezinin immunolojik yönden incelenmesi dokunun % 72 oranında E-rozet pozitif T-hücrelerden oluştuğunu göstermiştir. Bu vakamızda, lenf bezinin nodüler görünümü ve hücrelerin özellikleri, burada nodüllerin germinal merkezlerden kaynaklanmadığını ve iyi-prognozlu B- hücreli folliküler (nodüler) germinal-Merkez orijinli lenfomalardan ayrı olduğunu göstermiştir. Genellikle, literatürde tanımlanan T- hücreli lenfomaların iki vaka dışında¹⁶⁻¹⁹ hemen hepsi histolojik olarak diffüz yapı göstermiştir. Ancak vakamızda izlenen ve daha önce bu tip nitelikleri ile yayınlanan iki vaka ışığında bu patolojinin de son zamanlarda tanımlanan "pseudofolliküler T- hücreli lenfoma" olduğu kanısına varılmıştır. T- hücrelerinden oluşan nodüllerin germinal merkezlerden kaynaklanmadığı ve hastalığın diğer T- hücreli lenfomalar gibi ağır bir seyir gösterdiği kabul edilmektedir^{16,17}. Tanımladığımız vakanın da kemoterapi ile tam remisyona girmesi sağlanamamış ve değişik kombinasyonlar ile 16 aydır kısmi remisyonu devam etmektedir.

Hodgkin-dışı lenfoma vakalarımızın periferik kan lenfositlerindeki immunolojik hücre yüzey özellikleri dört vakamızda (HDL-1,3,4,6) normal diğer iki vakamızda ise T- lenfositlerinde azalma göstermiştir. Bu bulgularda periferik kan lenfositlerinin lenfoma vakalarında izlenen bulgularına paralellik göstermektedir.

Hodgkin-lenfomasında lenfosit hücre yüzey işaretlerinin daha az yardımcı olduğu ileri sürülmektedir. Bu tipte lenf bezlerinin incelenmesinde T- lenfositlerinin hakim olduğu ve B- hücrelerinin sayıca az olduğuna dikkat çekilmiştir²⁰. Çalıştığımız üç Hodgkin lenfoması vakasında kemik iliği tutulumu gösteren vakamızda dahil olmak üzere neoplastik lenf bezinde E- rozet oluşturan T- hücrelerinin oranının yüksek olduğu görülmüştür. HL-3 M.B'de ise lenf bezinin immunolojik hücre yüzey özellikleri daha "mixed" bir yapı göstermiştir. Bu hastaların periferik kan lenfositlerinin HL-1 (S.A) ve HL-3 (M.B)'de % 25 ve % 19 gibi E- rozet yapıcı (T- lenfositlerinde) hücrelerde belirgin azalma olduğu görülmüştür. HL-2 (S.A)'de T- ve B- hücre dağılımı dağılımı periferde normal bulunmuştur.

Bu çalışmamızda aldığımız üç Hodgkin lenfoma vakasındaki bulgularımız daha önce klasik yöntemler ve son yıllarda uygulanan monoklonal antikor teknikleri ile elde edilen sonuçlara çok benzerlik göstermektedir. Hodgkin hastalarının lenf bezi suspansiyonlarında reaktif-hiperplastik lenf bezlerinde bulunandan daha yük-

sek oranlarda T-lenfositlerin varlığı bildirilmiştir^{20,21}. Ancak Hodgkin hastalığında lenf bezi T- lenfositlerinin Reed-Sternberg hücrelerine de bağlanma göstermesi ve koyun eritrositleri ile yüksek oranda rozet oluşturması gözönüne alınarak T-lenfositleri yüzey özelliklerinin değişmiş olabileceği düşünülmektedir^{20,21}.

Hodgkin hastalığında lenf bezi suspansiyonlarından fazla oranda saptanan T-lenfositleri monoklonal antikor yöntemleri ile incelenmiştir²⁰. Erken lenfosit-timosit-evresi (Early Thymocyte Antigen) ve Ia-benzer (Ia-like) Antijen'e karşı monoklonal antikorlar ile reaksiyon veren popülasyonun sayıca fazla olduğu, buna karşın supresör veya helper subpopülasyonlarının belirgin değişme göstermediği rapor edilmiştir. Hodgkin lenfomasında belirgin bir neoplastik hücre grubunun varlığı olmakla birlikte Hodgkin - dışı lenfomalardakinin aksine bu bulgular, lenf bezindeki proliferasyonu yaratan değişik hücrelerin çok karmaşık yüzey özellikleri taşıdığını göstermektedir^{22,23}.

KAYNAKLAR

1. Aisenberg AC, Wilkes BM, Long JC et al. Cell surface phenotype in lymphoproliferative disease. *Am J Med* 68: 206, 1980.
2. Aisenberg AC. Cell surface markers in lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 304: 331, 1981.
3. Milstein C. Monoclonal antibodies. *Cancer* 49: 1953, 1982.
4. Küçüksu MN. **Lenfoproliferatif hastalıklar**, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Ankara, 1982, s: 19, 47.
5. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand J Clin Lab Invest* 21 Suppl 97: 77, 1968.
6. Jondal M, Holm G, Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. A large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep red blood cells. *J Exp Med* 136: 207, 1972.
7. Winchester RJ, Fu SM. Lymphocytes surface membrane immünoglobulin. *Scand J Immunol (Supply)* 5:77, 1976.
8. Kutsal A, Muluk Z. **Uygulamalı temel istatistik**, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1972.

9. Filippa D, Lieberman HP, Erlandson RA, et al. A study of malignant lymphomas using light and ultramicroscopic, cytochemical and immunologic technics. **Am J Med** 64: 258, 1978.
10. Lennert K, Stein H, Mohri N, eds. **Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease**. New York: Springer Verlag. 1978, 83-110.
11. Lindemalm C, Mellstedt H, Biberfeld P, et al. Blood and lymphnode T-lymphocyte subsets in non-hodgkin lymphomas. **Scand J Haematol** 30: 68, 1983.
12. Bain GO. Non-Hodgkin's lymphomas. **Arch Pathol Lab Med** 107: 64, 1983.
13. Watanabe S, Shimosato Y, Shimoyama, et al. Studies with multiple markers on malignant lymphomas and lymphoid leukemias. **Cancer** 50: 2372, 1982.
14. Palutke M, Patt DJ, Weise R, et al. T-cell leukemia lymphoma in young adults. **Am J Clin Pathol** 68: 429, 1977.
15. Palutke M, Tranchida L. T-cell lymphoma. **Am Clin Pathol** 64: 26, 1975.
16. Loachim HL, Finkbeiner JA. Pseudonodular Pattern of T-cell lymphoma. **Cancer** 45: 1370, 1980.
17. Jaffe ES, Shevach EM, Frank MM, et al. Nodular lymphoma-evidence for origin from follicular B lymphocytes. **New Engl J Med** 290: 813, 1974.
18. Kirov SM, Lowenthal RM. Dual B and T-markers on lymphocytes in fulminant nodular lymphoma. **Brit Med J** 2: 1295, 1976.
19. Rosen PJ, Feinstein DI, Pattengale PK, et al. Convuluted lymphocytic lymphoma in Adults. **Ann Int Med** 89: 319, 1978.
20. Aisenberg AC, Wilkes BM. Lymphnode T cells in Hodgkin's disease: Analysis of suspensions with monoclonal antibody and rosetting techniques. **Blood** 59:522, 1982.
21. Poppema S, Bhan AK, Reinherz EL, et al. In situ Immunologic characterization of cellular constituents in lymphnodes and spleens involved by Hodgkin's disease. **Blood** 59: 226, 1982.

-
22. Poppema S, Jing BD, Atmosoerodjo J, et al. Morphologic, immunologic, enzyme histochemical and chromosomal analysis of a cell line derived from Hodgkin's disease. *Cancer* 55: 683, 1985.
 23. Kamesaki H, Fukohara S, Tatsumi E et al. Cytochemical, immunologic, chromosomal and molecular genetic analysis of a novel cell line derived from Hodgkin's disease. *Blood* 68: 285, 1986.

