

LINFOMAS NO HODGKIN EN NIÑOS

Dr. Gilberto Vargas Solano**

RESUMEN

Al hablar de linfomas no Hodgkin en niños, es necesario hacer una revisión histórica de la evolución del conocimiento de este tema. Los hechos más sobresalientes ocurrieron en las décadas de los 60 y 70, durante los cuales se llegó a la conclusión de que estos tumores se originan en las células del sistema inmune: los linfocitos. Estos se clasificaron en linfomas de linfocitos B, T o nulos. Por otra parte, se demostró que los tumores derivados de histiocitos son raros.

Los Linfomas No Hodgkin que se presentan en la edad pediátrica han adoptado los sistemas de clasificación de los adultos; sin embargo hay diferencias importantes como la baja frecuencia de tumores nódulos y estadios avanzados de diseminación en niños.

Por otro lado, hay linfomas poco frecuentes en la edad pediátrica como el linfoma de linfocitos pequeños (Leucemia linfocítica crónica) los de células hendidas y los cutáneos, entre otros.

Las tres categorías histológicas más importantes en los niños son: el linfoma linfoblástico, indiferenciado y el células grandes.

Estos tumores predominan en el sexo masculino con una relación de 3 a 1, hay un pico de frecuencia a los 10 años de edad y los sitios anatómicos, frecuentemente afectados son: el mediastino (linfoblásticos) y los abdominales (indiferenciados).

En Costa Rica el 85% de los linfomas se originan en el abdomen.

SUMMARY

Referring to non Hodgkin's lymphoma in children, is necessary to make an historical review of the evolution of the knowledge about the subject. The outstanding facts occurred in the decades of 60's and 70's, during which it was concluded that these tumors originated in the immune system cells: lymphocytes. These tumors were classified in B, T, nule lymphocyte lymphomas. On the other hand it was proved that the derived from histocytes are uncommon.

The non Hodgkin's lymphomas that are present in pediatrical age have adopted the adult classification systems; however, there are important differences as low frequency of nodular tumors and a high rate of dissemination in children.

On the other hand, there are rare lymphomas in the pediatrical age like the small lymphocyte lymphoma (chronic lymphocytic leukemia), cleaved cells, and cutaneous.

The most important histological categories in children are: lymphoblastic lymphoma, undifferentiated, and large cells lymphoma.

These tumors are more common in males in a relation of 3 to 1, it is more frequent at the age of ten and most affected anatomical regions are: mediastinum (lymphoblastic) and abdomen (undifferentiated).

In Costa Rica 85% of the lymphomas are abdominals.

** Universidad de Costa Rica, Profesor Asociado
Hospital Nacional de Niños, Especialista en Patología

INTRODUCCION

Al hablar de linfomas no Hodgkin en niños, es necesario hacer una revisión histórica de la evolución del conocimiento de este tema.

Thomas Hodgkin, al igual que Bright, Addison y Sir Astley Cooper, fue un miembro notable del "Guy Hospital"; construido en 1725 por Thomas Guy, quien hizo una fortuna en el negocio de las publicaciones y en especulaciones en el mercado de valores. Thomas Hodgkin nació en Tottenham en 1798; al igual que los anteriores se graduó en Edimburgh en 1823. En 1832 publicó en el Medical Chirurgical Transaction el artículo: "On some morbid appearance of the absorvent glands and spleen." Posteriormente con la ayuda del microscopio de luz, el cual Hodgkin no usó, se supo que sólo 3 correspondían a la enfermedad que hoy lleva su nombre (1).

En 1989 Stemberg y en 1902 Reed, separaron la enfermedad de Hodgkin y definieron las células que hoy conocemos como células de Reed Stemberg (2).

En 1958, Burkitt describió el linfoma africano que hoy lleva su nombre. En 1964, en un informe preliminar del Lancet Epstein, Achong y Barr describieron partículas virales en linfoblastos cultivados de un linfoma de Burkitt (3). Posteriormente en 1972, Manolov y Manolova descubrieron la translocación 8-14 típica de este tumor (4).

En 1966, después de la conferencia de Rey, apareció publicada la clasificación de Rappaport (5) (Tabla 1). Esta clasificación ha sido utilizada en múltiples protocolos de tratamiento y ha probado su utilidad clínica, con categorías de valor pronóstico, como por ejemplo los linfomas nodulares que tienen una sobrevida mejor que los difusos (6). Esta clasificación se originó en bases puramente morfológicas.

Durante la década de los 60 ocurrieron aportes fundamentales en el conocimiento inmunopatológico de los linfocitos. Estos se dividieron en 2 grupos: los T y los B. El estudio con mitógenos dio origen al concepto de transformación linfocitaria, en contraposición al de diferenciación utilizado por Rappaport. Se postuló al centro germinal del tejido linfoide, como el sitio en donde los linfocitos B se transforman para dar origen a las células plasmáticas y de memoria. (Tabla 2) (7).

Estos conocimientos, aplicados al análisis morfológico de un gran número de linfomas, llevó a Lukes y Collins, a postular en 1974 (8), que los linfomas no Hodgkin son tumores del sistema inmune, y que por lo tanto se originan de los linfocitos T o B o nulos, que la gran mayoría se originan al 'desconectarse o conectarse' las diferentes

TABLA 1

CLASIFICACION DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN RAPPAPORT, REY 19666.

NODULARES	DIFUSOS
Linfocítico bien diferenciado	
Linfocítico poco diferenciado	
Linfocítico indiferenciado	
Linfocítico histiocítico	
Linfocítico mixto	

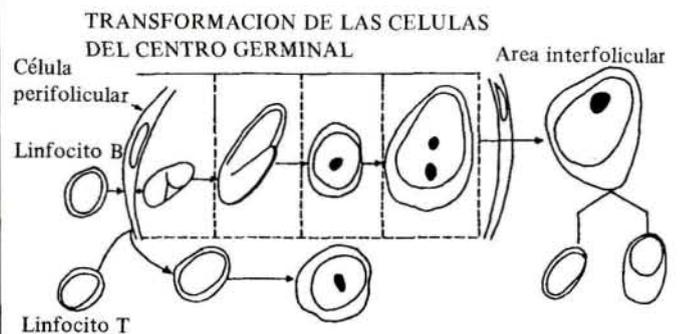
TABLA 2

AVANCES FUNDAMENTALES DE LA INMUNOLOGIA EXPERIMENTAL

- 1- Hay dos líneas esencialmente diferentes de linfocitos: Los T y los B.
- 2- Los linfocitos pueden transformarse en células blásticas grandes, inmunoblastos T o B, las cuales pueden dar origen a células pequeñas realizadoras, linfocitos T o células plasmáticas.
- 3- Los precursores de células plasmáticas son producidos en grandes cantidades en los centros germinales de los ganglios linfáticos y otros órganos linfoides.

etapas de transformación de los linfocitos B en los centros germinales (figura 1). Este abordaje morfológico fue corroborado con un estudio multiparamétrico. Como consecuencia del mismo se descubrió que el número de tumores derivados de histiocitos, era muy bajo, al contrario de lo que ocurría en la clasificación de Rappaport.

FIGURA 1



Concepto de las células del centro germinal de acuerdo con Lukes y Collins.

Se concluyó que esta categoría estaba constituida por un grupo heterogéneo de tumores, la mayoría de los cuales correspondían a linfomas de linfocitos B (9) (tabla 3). Al mismo tiempo Lennert en Europa, llegaba a conclusiones similares pero con un abordaje más citológico que histológico (7).

TABLA 3
DISTRIBUCION DE LOS CASOS DE LINFOMA
MALIGNO POR TIPOS CITOLOGICOS DE
LUKES Y COLLINS

	No. de casos	Porcentaje
CELULAS B:		
Linfocito B	39	9.2
Linfocito plasmacitoide	29	6.8
Cel. centro germinal:	139	45.4
Peq. hendido	119	28.0
Grand, hendido	21	4.9
Peq. no hendido	29	6.8
Grand, no hendido	24	5.7
Sarcoma inmunoblástico	15	3.5
Leucemia de cel. pel.	14	3.3
CELULAS T:		
Linfocito pequeño	40	2.4
Linfocito circunvolucionado	41	9.7
Linfocito cerebriforme	9	2.1
(Sezary, micosis fungoides; sarcoma inmunoblástico)	15	3.5
Cel. linfoepiteliode	4	3.5
HISTIOCITOS		
	1	0.2
CELULAS I		
	55	12.9
TOTAL:	425	100.0

TABLA 4
CLASIFICACION "FORMULACION DE TRABAJO
PARA USO CLINICO"

Linfoma de bajo grado de malignidad
- de linfocitos pequeños
- folicular con predominio
- de células pequeñas hendidas
- folicular, mixto, de células pequeñas y grandes
Linfomas de grado intermedio de malignidad
- folicular, con predominio de células grandes.
- difuso, de células pequeñas hendidas.
- difuso, mixto de células hendidas grandes y pequeñas.
- difuso de células grandes.
Linfomas de grado alto de malignidad
- inmunoblástico
- linfoblástico
- de células pequeñas no hendidas.
Miscelaneo
- linfoma compuesto.
- micosis fungoides.
- histiocítico.
- extramedular.
- no clasificable.

En los años que siguieron, aparecieron otras clasificaciones que no eran más que modificaciones de las anteriores, pero que favorecieron la confusión entre los clínicos, ya que en un momento dado se utilizaban 10 clasificaciones, difícilmente comparables entre sí. En 1982 apareció publicada la Formulación de Trabajo para uso Clínico (10), auspiciada por el National Cancer Institute, cuyo objetivo fundamental fue darle a los clínicos un sistema mediante el cual los protocolos de tratamiento fueran reproducibles desde el punto de vista histopatológico. Además se señalaron categorías con valor pronóstico. Los linfomas se clasificaron en: bajo, intermedio y alto grado de malignidad (tabla 4).

En el transcurso de estos años la clasificación de Rappaport se modificó, adoptó nuevas categorías y reconoció que el grupo histiocítico era heterogéneo y se prefirió utilizar el término de "células grandes" (11) (tabla 5).

TABLA 5
CLASIFICACION MODIFICADA DE RAPPAPORT
DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN

Nodulares
Linfocítico, bien diferenciado
Linfocítico, poco diferenciado
Mixto, Linfocítico e Histiocítico
Histiocítico
Difusos
Linfocítico, bien diferenciado no plasmacitoide
Linfocítico, bien diferenciado plasmacitoide
Linfocítico, poco diferenciado
Linfoblástico
Mixto, Linfocítico e Histiocítico
Histiocítico sin esclerosis
Histiocítico con esclerosis
Indiferenciado Burkitt
Indiferenciado no Burkitt
Linfoma maligno no clasificado
Linfoma compuesto

Fuente: *Hum Pathol* 14:612-627, 1983.

Hay que destacar que la reproducibilidad de estas clasificaciones es pobre, sobre todo entre el patólogo general y el hematopatólogo, por lo cual se están utilizando otros sistemas más sofisticados, inclusive con la utilización de microcomputadoras (12).

En este contexto basado en adultos, los linfomas en la edad pediátrica, han adoptado estos sistemas de clasificación. Sin embargo, existen diferencias fundamentales que hay que señalar (13) (tabla 6). En los niños el 60 al 70% de los casos se presentan en estadios avanzados de diseminación (14). Linfomas con un patrón folicular, que en los adultos constituyen el 50% de los casos, son muy raros en los niños. La infiltración leucémica es frecuente y la secreción de paraproteínas es rara (16).

TABLA 6

COMPARACION ENTRE LOS LINFOMAS NO HODGKIN DE LOS NIÑOS Y LOS ADULTOS

NIÑOS	ADULTOS
Predominio extranodal	Predominio nodal
Crecimiento rápido	Crecimiento lento frec.
Cuadro leucémico frec.	Cuadro leucémico raro
Rara secreción de para proteínas	Pueden secretar para proteínas

Existe un grupo de linfomas poco frecuentes en la edad pediátrica (tabla 7), entre los cuales está el de linfocitos bien diferenciados, que es sinónimo de leucemia linfocítica crónica; los linfomas nodulares, de células hendidas grandes y pequeñas, la micosis fungoides y el síndrome de Sezary, el de linfocitos plasmacitoides, el Lennert, el sarcoma inmunoblástico en especial de células T, y el tumor de histiocitos. Los linfomas no Hodgkin en niños están limitados a tres categorías básicas de acuerdo con la clasificación de Rappaport (tabla 8). El linfoma linfoblástico con una frecuencia de 30 a 35%, los linfomas indiferenciados (Burkitt y no Burkitt) constituyen el 40 al 50% y los linfomas de células grandes (histiocítico) constituyen el 15 al 20% (16). Estos porcentajes varían mucho, dependiendo del área geográfica. Por ejemplo, en Africa el linfoma de Burkitt es el más frecuente (17). En Costa Rica, el linfoblástico y el Burkitt son raros.

TABLA 7

LINFOMAS NO HODGKIN POCO FRECUENTES EN NIÑOS

Linfoma Linfocítico bien diferenciado (LLC)
Linfomas Nodulares
Micosis Fungoide y Síndrome de Sezary
Linfoma de linfocitos plasmacitoides
Linfoma de Lennert
Sarcoma inmunoblástico
Histiocítico

TABLA 8

LINFOMAS NO HODGKIN FRECUENTES EN NIÑOS

Rappaport	Lukes y Collins
LINFOBLASTICO (30-50)*	CIRCUNVOLUCIONADO
INDIFERENCIADO (20-40) BURKITT Y NO BURKITT	CELULAS PEQUEÑAS NO HENDIDAS
HISTIOCITICO (15-20) (CELULAS GRANDES)	CELULAS GRANDES NO HENDIDAS S. INMUNOBLASTICO

Fuente: Modificado de Hum Pathol 14:612-627, 1983
Frecuencia Relativa.

Estos tumores predominan en el sexo masculino con una relación de 3 a 1. Su frecuencia aumenta a partir de los 2 años de edad y declina luego de los 20, con un pico alrededor de los 10 años (18) (Gráfico 1). Tienden a afectar sitios extranodales, los más frecuentes son: el mediastino, el abdomen—en especial la válvula ileocecal—. Unicamente el 14% de los casos se presentan como linfadenopatías periféricas (19). Otros sitios menos frecuentes son la nasofaringe y los huesos (18) (Tabla 9). Hay una buena correlación entre el tipo histológico y el sitio anatómico. El linfoma linfoblástico es más frecuente en el mediastino y en los ganglios linfáticos supradiaphragmáticos y muy raro en el abdomen. El indiferenciado (Burkitt y no Burkitt) casi siempre en el abdomen, en especial en la válvula ileocecal, aparece y a diferencia de los adultos es raro en el estómago y el colon. En las niñas: los riñones, el retroperitoneo y los ovarios son sitios frecuentes (20). Los linfomas de células grandes se localizan en sitios diversos, pero son raros en el mediastino (16). La mayoría de los tumores mediastinales se originan en células T y los abdominales en las B. Los que afectan los ganglios linfáticos pueden ser B, T o nulos (19).

A continuación se hará una breve descripción de las categorías más importantes.

Linfoma linfoblástico.

Lukes y Collins (8) y luego Barkos y Lukes (21), describieron y separaron esta entidad del resto de los linfomas, entre otras cosas por la presencia de linfocitos

GRAFICO 1

LINFOMAS NO-HODGKIN EN NIÑOS
DISTRIBUIDOS POR EDAD Y SEXO

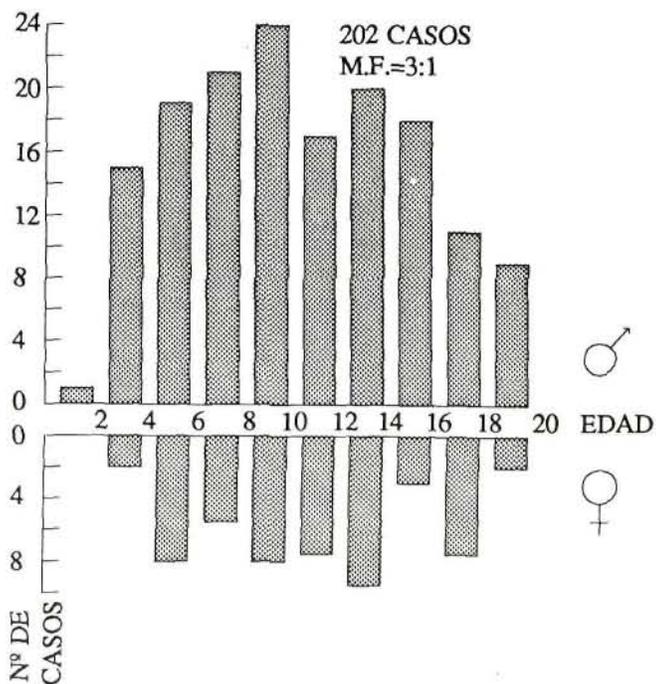


TABLA 9

SITIO PRIMARIO EN LINFOMAS NO HODGKIN
Y CORRELACION CON EL TIPO HISTOLOGICO

	Linfobl	Indiferenciado	Histiocítico
Mediastinales	50*	1	0
Abdominales	0	38	14
Linfadenopatía Gen.	11	14	6
Linfadenopatía Loc.	4	10	8
Nasofaringe	4	5	1
Hueso	6	0	2
Otros	1	1	1

* Número de pacientes

Fuente: Virchows Arch (Pathol Anat) 390:23-62, 1981.

circunvolucionados. Posteriormente Nathwani (22) introdujo el término linfoblástico, ya que si bien es cierto el núcleo circunvolucionado es importante para el diagnóstico, existe un grupo numeroso de casos en los cuales no están presentes o son muy escasos. Los pacientes usualmente se presentan con masa mediastinal acompañada frecuentemente por linfadenopatía supradiaphragmática. El 50% de los pacientes evoluciona a cuadro leucémico (22).

Histopatológicamente, se trata de una proliferación neoplásica, cuyos linfocitos presentan gran variabilidad en el tamaño, el núcleo es ovalado, con cromatina fina y nucleolo inconspicuo. La superficie nuclear es irregular y muestra lobulaciones o circunvoluciones. El citoplasma es escaso y anfófilo. Existe un índice mitótico muy elevado. En el frotis las células tumorales se han clasificado como blastos tipo L 1, de acuerdo con la clasificación FAB de las leucemias. Algunas células son PAS positivas y no se aprecia vacuolación del citoplasma como en el indiferenciado. Desde el punto de vista inmunológico el linfoma linfoblástico es heterogéneo, la mayoría son de células T, pero hay un grupo importante no B y no T y otro pre B (23). (figura 2).

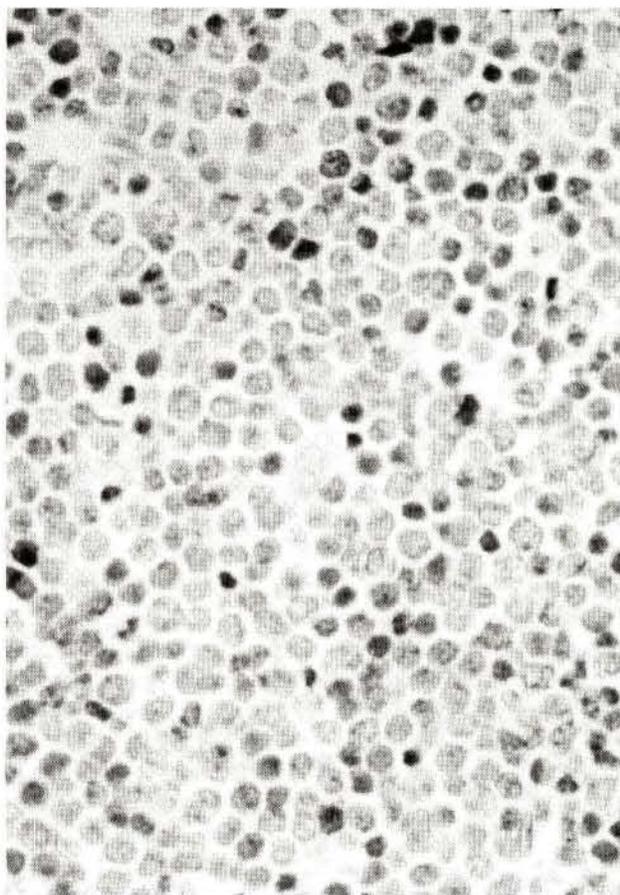


Figura 2: Linfoma linfoblástico: Proliferación celular de tamaño variable, con núcleos más pequeños que los macrófagos reactivos (en el centro), con superficie irregular, nucleolo inconspicuo, cromatina fina y escaso citoplasma. HE 400x.

Linfoma indiferenciado.

El linfoma de Burkitt, que se presenta en Uganda y otras partes de Africa, afecta comúnmente la mandíbula y la órbita (24). El abdomen, en especial las estructuras

retroperitoneales y los ovarios, constituyen el segundo lugar en frecuencia (25). El así llamado linfoma de Burkitt no endémico, ha sido informado en varias partes del mundo con una frecuencia muy variable. Dura y col (18), 1,9% , Gerard Marchant un 50% (26). En América Tropical se ha informado una frecuencia que oscila entre el 1,3% y el 13% (27). En algunas zonas del Brazil y del Perú, endémicas en malaria, no se ha encontrado este tumor (17). El sitio primario más frecuente es el abdomen en especial la válvula ileocecal y menos frecuentemente las estructuras retroperitoneales y los ovarios. El crecimiento del linfoma de Burkitt es muy rápido, por lo cual frecuentemente se presentan obstrucción abdominal y nefropatía por exceso de ácido úrico (25).

Desde el punto de vista histológico el linfoma de Burkitt se ha definido como una proliferación monomorfa, monótona, de células pequeñas no hendidas, cuyos núcleos poseen de 3 a 5 nucleolos. Los frotis teñidos con Right revelan blastos tipo L 3, con franca vacuolación del citoplasma, que contiene lípidos. El crecimiento rápido de este tumor produce el típico patrón en cielo estrellado, sin valor diagnóstico ya que se presenta en la mayoría de los linfomas de alto grado de malignidad (17). La mayoría de estos tumores poseen un fenotipo inmunológico de células B, IgM, K (28). (figura 3).

El linfoma indiferenciado no Burkitt, comparte muchos de los hallazgos clínicos y patológicos del linfoma de Burkitt (29). Desde el punto de vista histopatológico se trata de una proliferación no monomorfa de células pequeñas no hendidas cuyos núcleos poseen un nucleolo prominente o dos. El frotis de Right revela blastos tipo L 3, igualmente vacuolados. Los criterios de monomorfismo y número de nucleolos, no son fácilmente reproducibles y el primero de ellos es subjetivo. Esto explica en parte las grandes diferencias en frecuencias que se observa en varias series (18, 26, 27). Para algunos autores, es innecesario separar estos dos tumores (16). (figura 4).

Linfoma histiocítico (de células Grandes)

Al igual que en los adultos, los linfomas de células grandes en niños, constituyen un grupo heterogéneo de linfomas (30) la mayoría de los cuales se derivan de linfocitos y muy rara vez de histiocitos (9, 18, 30). Constituyen alrededor del 15% del total. Su presentación clínica no muestra predilección por un sitio anatómico y se ha informado casos en los ganglios linfáticos, el abdomen y nasofaringe, entre otros.

Desde el punto de vista histológico, el grupo se caracteriza por poseer un predominio de células más grandes que los macrófagos reactivos. Si se aplica la clasificación de Lukes y Collins, las categorías más importantes son: el

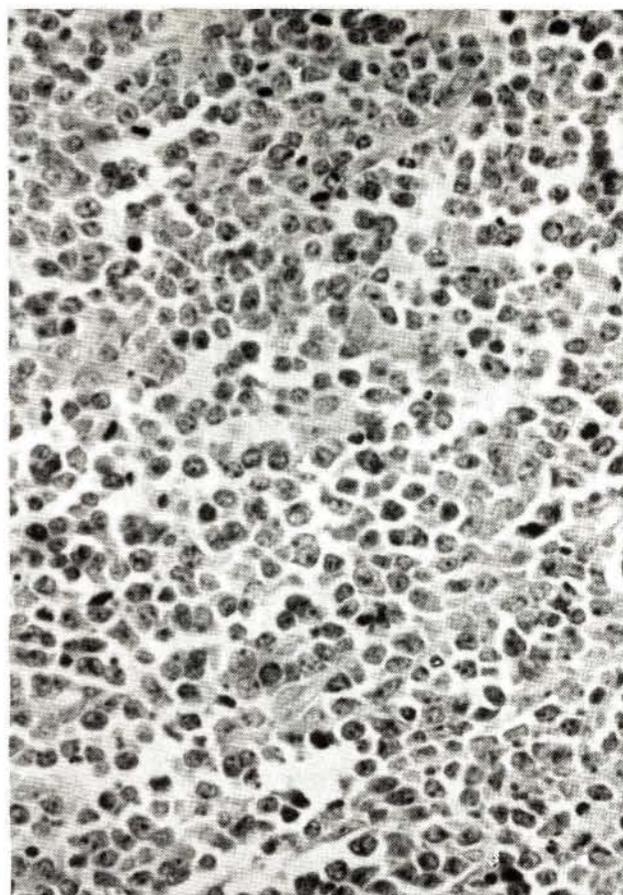


Figura 3 Linfoma de Burkitt. La morfología corresponde a una proliferación de células pequeñas no hendidas, varias de ellas con tres o más nucleolos. HE 400x.

linfoma de células grandes no hendidas y el sarcoma inmunoblástico de células T y B. El de células grandes hendidas y el tumor de histiocitos propiamente dichos, son muy raros (18, 30).

El linfoma de células grandes no hendidas, usualmente se presenta como una masa abdominal y se considera que es el linfoma de comportamiento más agresivo (9). Estos poseen un núcleo oval con dos o tres nucleolos prominentes en posición paranuclear, o bien uno solo prominente en posición paranuclear, o bien uno solo prominente, central. El citoplasma es moderadamente abundante, anfófilo, el cual en los frotis teñidos con Right, es azurófilo y vacuolado.

El sarcoma inmunoblástico en los adultos, se asocia a enfermedad inmunológica crónica como el lupus eritematoso (9). En los niños la mayoría de los casos no muestra esta asociación, sin embargo es frecuente en las inmunodeficiencias congénitas, en especial la ataxia telangiectasia (31).

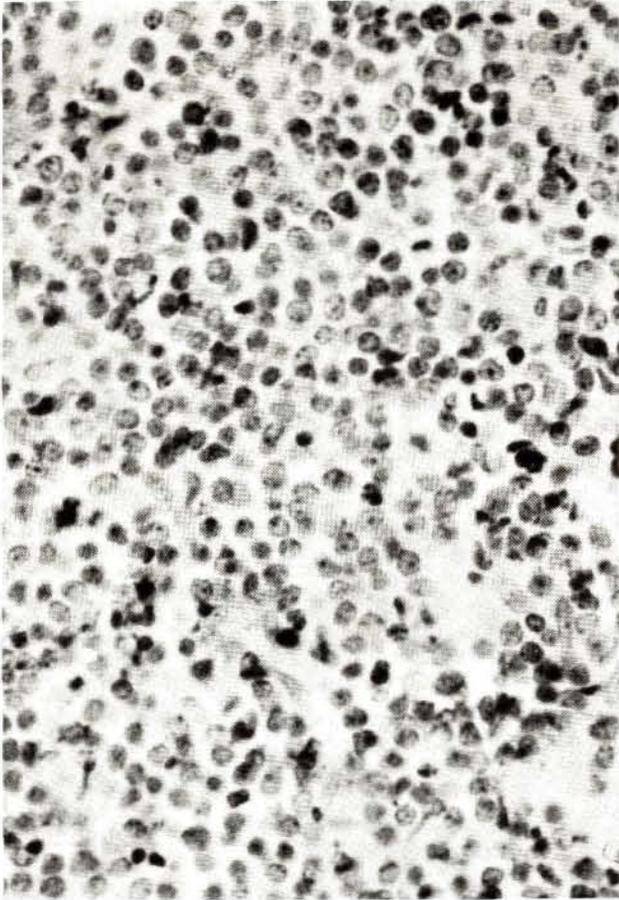


Figura 4: Linfoma indiferenciado no Burkitt. Proliferación celular de células no hendidas, la mayoría de las cuales muestra un nucleolo prominente. HE 400x.

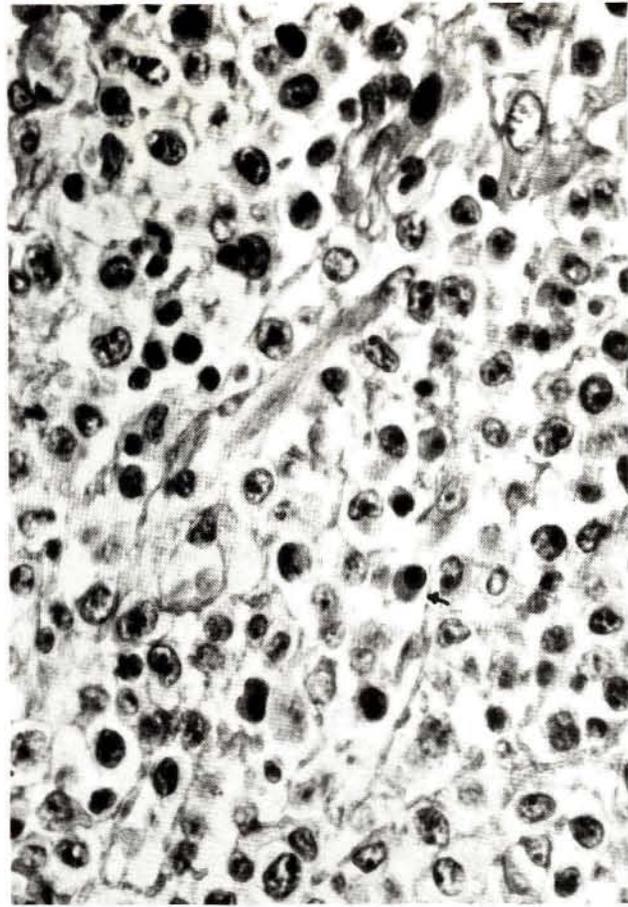


Figura 5: Sarcoma inmunoblástico de células B. Los núcleos son grandes, con nucleolos prominentes. La flecha señala diferenciación plasmacitoide. HE 400x.

Histopatológicamente el sarcoma inmunoblástico de células B, se caracteriza por una proliferación monoclonal de células grandes, de núcleo ovalado o redondo, con un nucleolo prominente y central. El citoplasma es abundante y muestra diferenciación plasmacitoide. El de células T, por otra parte, tiene un citoplasma claro y un núcleo con cromatina dispersa y uno o varios nucleolos. No muestra diferenciación plasmacitoide. Recientemente Schnider y Taylor (32), hicieron una descripción morfológica de estos tumores y los dividieron en 5 categorías, las cuales definen el espectro de los mismos (figura 5 y 6).

Pronóstico y las categorías histopatológicas.

Hay un grupo de investigaciones en las cuales se refiere que las diferentes categorías histopatológicas no influyen significativamente la supervivencia (33). Recientemente, Wilson ha señalado que los linfomas linfoblásticos responden mejor que los no linfoblásticos, con determinados tipos de protocolos de tratamiento. (19).

En Costa Rica, el grupo de oncología y patología, ha tenido la oportunidad de estudiar, en un período de 20 años, más de 150 casos. Si se comparan nuestros casos (34) con lo que se ha informado en la literatura, se puede ver que en lo que al sexo se refiere, se mantiene la relación de 3 a 1, sin embargo, se presentan a edades más tempranas con un pico a los 4 años. La gran mayoría de los casos (85%) se presentan como una masa abdominal, lo que contrasta con otras series, sobre todo de países industrializados, en los que esta presentación es del 40% o menos (16, 19). Por lo tanto, el porcentaje de tumores mediastinales es muy bajo, un 6% contra un 40% en esas mismas series. Estas formas de presentación incide sobre la clasificación histológica, en los que la gran mayoría son indiferenciados y solo pocos casos han sido clasificados como linfoblásticos (35). Estas diferencias son interesantes, pero no hay una explicación clara. Es posible que factores ambientales y socioeconómicos jueguen un papel importante en su etiología, como ha sido sugerido en el linfoma mediterráneo (36), y en las modificaciones de la incidencia de leucemias y linfomas, que se ha observado en las comunidades árabes al mejorar su status socioeconómico (37).

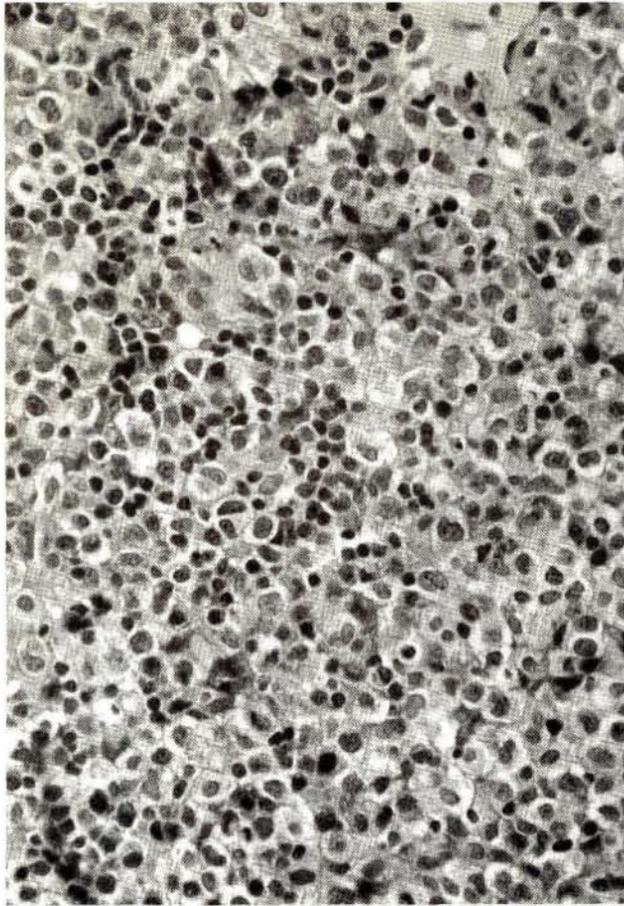


Figura 6: Sarcoma inmunoblástico de células T. Las células son grandes, con citoplasma claro. Hay linfocitos pequeños entre las células malignas. HE400x.

BIBLIOGRAFIA

- 1- R.H Mayor.: A history of medicine: in Charles Thomas Vol. 2 Publisher Springfield. Illinois USA. P 686-694, 1954.
- 2- Lennert K. Malignant Lymphoma Other Than Hodgkin's Disease. New York, Springer --Verlag, 1978.
- 3- Epstein MA, Achong BG, Barr YM.: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet 1964; 1: 702-703.
- 4- Manolov G, Manolova Y.: Marker band in one chromosome 14 from Burkitt's lymphoma. Nature 1972; 237: 33-34.
- 5- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In Atlas of Tumor Pathology, section 3, Fascicle 8. Washington, DC: US Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
- 6- Paryani SB, Hoppe R, Cox R, Colby T, Rosemberg S, Kaplan H.: Analysis of Non-Hodgkin's lymphoma with nodular and favorable histologies, stages I and II. Cancer 1983; 52: 2300-2307.
- 7- Lennert K, Mohri N, Stein H, Kaiserling E.: The histopathology of malignant lymphoma. Brit J Haematol 1975; 31: 193-203.
- 8- Lukes RJ, Collins R: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer 1974; 34: 1488-1503.
- 9- Lukes RJ, Parker JW, Taylor CR, Tindle BH, Cramer AD, Lincoln TL: Immunologic approach to Non-Hodgkin's lymphomas and related leukemias. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. Sem Hematol 1978; 15: 322-351.
- 10- The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathological Project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1982; 49: 2112-2135.
- 11- Nathwani BN: A critical analysis of the classification of non-Hodgkin's lymphomas Cancer 1979; 44: 347-384.
- 12- Marchevski A, Gil J, Silage D: Computerized interactive morphometry as a potentially useful tool for the classification of non-Hodgkin's lymphomas. Cancer 1986; 57: 1554-1549.
- 13- Murphy SB: Classification, staging and results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphoma in adults. Sem Oncol 1980; 7:332-339.
- 14- Murphy SB: Childhood non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med 1978; 299: 1466-1469.
- 15- Kjeldsberg K, Wilson J, Berard C: Non-Hodgkin's lymphoma in children. Hum Pathol. 1983; 14:612-627.
- 16- rizer G, Murphy SB: Follicular (nodular) lymphoma in childhood, a rare clinical-pathological entity: report of eight cases from four cancer centers. Cancer 1979; 44:2218-2235.
- 17- Ambrus JL, Ambrus M: Burkitt's lymphoma. J Med 1981; 12: 385-395.
- 18- Dura WT, Dura M, Johnson W: Non-Hodgkin's lymphoma in the first two decades. Virchous Arch (Pathol Anat) 1981; 390:63-69.
- 19- Wilson MD, Jenkin R, Anderson J, Chilcote R, Coccia P, Exelby R, et al: Studies on the pathology of non-Hodgkin's lymphoma. I the role of routine histopathology as a prognostic factor. A report from the Children Cancer Study Group. Cancer 1984; 53:1695-1704.
- 20- Crist Wm, Kelly DR, Ragad AH: Predictive ability of Lukes-Collins classification for immunologic phenotypic of non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1981; 48:2070-2075.
- 21- Barkos MP, Lukes RJ: Malignant lymphoma of convoluted lymphocytes: a new entity of possible T cell type. In Sinks LF, Goddenjo (eds): Conflicts in Childhood Cancer and Evolution of Current Management, vol 4, New York, Alan R. Less 1975, p. 147.
- 22- Nathwani BN, Diamond LW, winberg D: Lymphoblastic lymphoma: a clinicopathologic study of 15 patients. Cancer 1981; 48:2347-2353.

- 23- Cossman J, Jaffe ES, Fisher RI: Diversity of immunologic phenotypic of T cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:72-83.
- 24- Burkitt D, O'Connor GT: Malignant lymphoma in african children. I Clinical syndrome. *Cancer* 1961; 14:258-261.
- 25- Ziegler JI: Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 1981; 305: 735-745.
- 26- Gerard-Marchant R, Bayle Ch, Caillou B: Histocytologie des lymphomes malins non hodgkinienes de l'enfant. Etude de 161 cas types selon la classification de kiel. *An Pathol* 1982; 2:107-116.
- 27- Jimenez E: Lymphomas and Leukemias: Part 2: Tropical America. *Clin Haematol* 1981; 10:894-915.
- 28- Man RB, Jaffe ES, Braylan RC, et al. Non endemic Burkitt's lymphoma: a B-cell tumor related to germinal centers. *N Engl J Med* 1976; 295:685-691.
- 29- Grogan TM, Warnke RA, Kaplan: A comparative study of Burkitt's and non-Burkitt's undifferentiated malignant lymphoma. Immunologic, cytochemical, ultrastructural, cytologic, histopathologic, clinical and cell culture features. *Cancer* 1982, 49: 1817-1822.
- 30- Koh SJ, Vargas G, Cases J, Johnson W: Malignant "histiocytic" lymphoma in childhood. *Am J Clin Path* 1980; 74: 417-426.
- 31- Swift M, Sholman L, Perry M, Chase C: Malignant neoplasms in the families of patients with ataxia-telangiectasia. *Cancer Res* 1976; 36:209-215.
- 32- Scheider D, Taylor C, Parker JW, Cramer AC, Meyer P, Lukes RJ. Immunoblastic sarcoma of T and B-cell type. Morphological description and comparison. *Hum Pathol* 1985; 16: 885-900.
- 33- Wollner M, Exelby PR, Lieberman PH: Non Hodgkin's lymphoma in children. A progress report on the original patient treated with the LSA2/L2 protocol. *Cancer* 1979; 44: 1900-1909.
- 34- Lobo F, Garcia I, Vargas G, Jimenez E, Jimenez R, Barrantes C; Características epidemiológicas y avances en el tratamiento del linfoma no Hodgkin pediátrico en Costa Rica. *Bol Med Hospital Inf Mex* 1984; 41: 102-108.
- 35- Vargas G, Lobo F, Garcia I, Araus C: Histopatología de los linfomas no Hodgkin en niños costarricenses. *Patología* 1986; 24:303-315.
- 36- Khojosteh A, Haghshemass M, Haghghi P: Immunoproliferative small intestinal disease. A "Third World lesion". *N Eng J Med* 1983; 308:1401-1405.
- 37- Ramot B, Magrath I: Annotation: Hypothesis: the environment is a major determinant of the immunological sub-type of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 1982; 32:183-189.