
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

GIORGIO PALESTRO, ROBERTO NAVONE, RENATO CODA,
GUIDO MONCA, EUGENIO LEONARDO, ESTER POGGIO,
GIANNA MAZZUCCO

I cosiddetti linfomi gastrici: iperplasie o vere neoplasie? Studio immunologico su tre casi

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 60 (1976), n.4, p. 529–537.*
Accademia Nazionale dei Lincei

[<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1976_8_60_4_529_0>](http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1976_8_60_4_529_0)

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Patologia. — *I cosiddetti linfomi gastrici: iperplasie o vere neoplasie? Studio immunologico su tre casi.* Nota di GIORGIO PALESTRO, ROBERTO NAVONE, RENATO CODA, GUIDO MONGA, EUGENIO LEONARDO, ESTER POGGIO e GIANNA MAZZUCCO, presentata (*) dal Corrisp. G. MOTTURA.

SUMMARY. — A group of three patients with a prominent gastric lymphoid hyperplasia (so-called gastric lymphoma), all with surgical resection, were investigated in order to distinguish simple reactive hyperplasias from neoplastic proliferations. Microscopically, ultrastructural and immunological data were compared to those from two subjects having undergone gastric surgery for peptic ulcer used as the control group. Significant immunological differences between peripheral blood lymphocytes (PBL) of the two groups were found. In particular, the PBL of the first group revealed cellular modifications comparable to those observed in patients with lymph node malignant non-Hodgkin lymphomas.

Nonostante gli studi di casistiche anche assai ampie, l'inquadramento nosologico del linfoma gastrico a piccole cellule linfoidi risulta assai controverso sia dal punto di vista clinico, sia da quello anatomopatologico (vedi la revisione di Wright [24]). È stato infatti rilevato che il comportamento clinico di questa neoplasia è assai più favorevole di quello dei linfomi localizzati nei linfonodi o in altre parti del tubo gastroenterico [18]. D'altro lato i soli criteri istopatologici appaiono insufficienti per una definizione di natura della lesione e in definitiva sono inadatti a chiarirne il significato biologico: infatti quadri morfologici sostanzialmente analoghi sono stati considerati come riferibili a veri linfomi [10] o a pseudolinfomi [21-8] o a semplici iperplasie linfoidi da stimoli reattivi cronici, ad esempio in corso di ulcere peptiche [6].

Negli ultimi anni sono stati fatti significativi progressi nella definizione classificativa e istogenetica dei tumori del tessuto linforeticolare a localizzazione linfonodale, con l'utilizzazione di metodiche diverse quali la microscopia elettronica [17-7] e vari tests immunologici effettuati su sospensioni di linfociti del sangue periferico e di linfociti ottenuti dai tessuti tumorali.

È noto infatti che nel sangue periferico o in sospensioni cellulari di linfonodi di pazienti portatori di linfomi non hodgkiniani dei linfonodi si osserva un aumento più o meno spiccato dei linfociti con immunoglobuline di membrana e con il recettore per complemento (linfociti B) [1-2-3-5-9-13-14-17-20-23], con relativa diminuzione dei linfociti capaci di formare rosette spontanee e di blastizzare in presenza di fitoemagglutinina (PHA) (linfociti T) [14-16-2].

Abbiamo studiato tre casi con una proliferazione di tipo linfoide in sede gastrica i cui caratteri microscopici, in biopsia, erano tali da far sospettare

(*) Nella seduta del 10 aprile 1976.

l'esistenza di una lesione di tipo linfomatoso applicando le tecniche immunostochimiche in uso per il riconoscimento delle due popolazioni linfocitarie e confrontando i risultati con quelli ottenuti in casi di portatori di ulcera gastrica con intensa reazione infiammatoria, utilizzati come controlli.

L'intento di questo studio è fondamentalmente quello di valutare l'utilità e l'attendibilità di queste tecniche per la diagnosi di linfoma in casi di proliferazione linfocitaria in sede non linfonodale.

MATERIALI E METODI

I pazienti, 2 donne di anni 26 e 52 (caso I e II) e un uomo di anni 36 (caso III) presentavano tutti una più o meno grave sintomatologia dispeptica con epigastralgie ed episodi di melena.

In nessuno dei casi si rilevarono linfoadenopatie periferiche.

Il caso I presentava anche un'elevata quota di IgM sieriche (mg 1000 % ml). I 3 pazienti furono sottoposti a gastroresezione (casi II e III) o, a causa della grande estensione della lesione, a gastrectomia (caso I). La parete gastrica mostrava un ispessimento diffuso nel caso I e localizzato in sede antrale nei casi II e III.

La mucosa, di colorito rossastro più o meno cupo, mostrava disegno alterato per la presenza di rilevatezze mammellonate. Nel tessuto adiposo del grande omento, in prossimità della grande curva gastrica, erano linfonodi col diametro maggiore da cm 0,5 a 1.

Al momento dell'intervento nel caso I vennero praticati prelievi di parete gastrica in varie sedi comprese tra il piloro e il cardias, e di linfonodi perigastrici, che apparivano ingranditi.

Il materiale operatorio venne esaminato in microscopia ottica, elettronica e con indagini immunologiche su sospensioni linfocitarie nel caso I. Nei casi II e III il materiale operatorio venne esaminato solo in microscopia ottica. Inoltre in tutti i 3 pazienti venne eseguito un prelievo di 20 ml di sangue venoso prima dell'intervento chirurgico e a distanza di un anno, per la ricerca dei recettori di membrana linfocitari, i tests di blastizzazione con PHA e delle rosette.

Come controllo sono stati impiegati 2 soggetti affetti da ulcera peptica dello stomaco scelti per la particolare intensità della risposta infiammatoria a carico della mucosa e della sottomucosa.

Le modificazioni della parete gastrica e dei linfonodi perigastrici vennero esaminate al microscopio ottico ed elettronico; inoltre vennero eseguite indagini immunologiche sia su sospensioni cellulari della parete gastrica e dei linfonodi, sia su sangue venoso.

Microscopia ottica: numerosi campioni di parete gastrica e di linfonodi satelliti vennero fissati in alcool acetico-formolo, inclusi in paraffina e colorati con ematossilina-eosina.

Microscopia elettronica: frammenti di parte gastrica e di linfonodi del caso I e dei controlli vennero suddivisi in minuti frammenti, fissati in glutaraldeide tamponata al 3,3 % per 24 h e post-fissati in OsO_4 1 % tamponato per 1 h; disidratati in alcool e inclusi in Durcupan ACM Fluka. La colorazione elettronica fu ottenuta con acetato di uranile, durante la disidratazione, e citrato di piombo su fettine ultrasottili.

Immunofluorescenza: nei 3 casi in esame e nei controlli furono ricercate: A) le immunoglobuline (Ig) di membrana dei linfociti periferici; B) nel caso I (oltrechè nei controlli) anche le Ig su sospensioni linfocitarie di mucosa gastrica e di linfonodi.

A) Linfociti periferici: 10 ml di sangue defibrinato, diluito 1:1 con PBS (phosphate buffered saline) e stratificato su Ficoll-Urovison (Pharmacia) venivano centrifugati a 200 g per 20 minuti. L'anello opaco, all'interfaccia tra i due liquidi, era prelevato e le cellule ivi comprese venivano quindi risospese in PBS, lavate 2 volte e incubate per 1 h a 4 °C con sieri anti-IgG e anti-IgM umani da coniglio, coniugati con fluoresceina. Dopo 2 ulteriori lavaggi in PBS (200 g per 15 min), è stata effettuata l'osservazione al microscopio a fluorescenza Leitz Ortholux.

B) Stomaco e linfonodi: le sospensioni cellulari sono state lavate 2 volte con PBS, incubate a 4 °C per 1 h con sieri anti-IgG e anti-IgM umani da coniglio e trattate come sopra.

Blastizzazione con PHA: è stata ottenuta secondo la tecnica di Volante e Navone [22]: il sangue defibrinato era posto a sedimentare a 37 °C per 40-45 min dopo aggiunta di 4 ml di gelatina isotonica (Emagel Behringwerke). Il supernatante veniva diluito in TC 199 con aggiunta di antibiotici e siero di cavallo in modo da ottenere $1-1,5 \times 10^6$ cellule/ml. Il volume della coltura di linfociti ematici e di quelli ottenuti dalle sospensioni di linfonodi e di mucosa gastrica era portato a 10-12 ml. In parte delle colture si aggiungeva PHA (Wellcome) alla dose di 0,02 ml/ml. Dopo 72 h a 37 °C veniva valutata la trasformazione blastica percentuale dei linfociti con il metodo morfologico.

Rosette E: eritrociti di montone (Sclavo), precedentemente lavati, erano mescolati con le sospensioni di linfociti da esaminare, in proporzione di 8-10 emazie per linfocito. Tale sospensione veniva poi centrifugata per 15 min a 200 g e incubata per 1 h a 22 °C; le cellule erano poi risospese delicatamente.

Rosette EA: il complesso EA veniva ottenuto incubando per 30 min a 37 °C volumi uguali di sospensione E e di emolisine antieritrociti di montone (Sclavo) diluite 1:8.000. Dopo 2 lavaggi con PBS il complesso EA con i linfociti da esaminare (rapporto 10/1) venivano centrifugati a 200 g per 15 min e il sedimento, incubato a 37 °C per 15 min, risospeso energicamente.

Rosette EAC: il complesso EA veniva incubato per 30 min a 37 °C con complemento umano diluito 1:20. Tale complesso, dopo 2 lavaggi, veniva

mescolato con i linfociti da esaminare (rapporto 10/1), centrifugato per 15 min a 200 g e incubato a 37 °C per altri 15 min.

La lettura delle rosette E, EA, EAC era effettuata a fresco su almeno 200 elementi, dopo colorazione con blu brillante di cresile, allo scopo di valutare la vitalità dei linfociti. Erano considerate rosette quelle formate da 1 linfocito legato a 3 o più emazie.

Le indagini immunologiche sui linfociti del sangue periferico sono state ripetute un anno dopo l'intervento chirurgico.

RISULTATI

Microscopia ottica: nei 3 casi la mucosa risultava per lo più fortemente ispessita e con profilo mammellonato. Essa presentava rare strutture ghiandolari tipiche, dissociate da una fitta infiltrazione di elementi linfoidi con i caratteri di piccoli linfociti; questi avevano disposizione diffusa o erano raccolti in più o meno voluminosi accumuli con configurazione grossolanamente nodulare e contorni policiclici e che in alcuni tratti sostituivano interamente la mucosa; erano osservabili numerose cariocinesi ed anche veri follicoli linfatici con centro chiaro. I confini con la sottomucosa erano offuscati; sia quest'ultima, sia l'interstizio della tonaca muscolare, apparivano infiltrati da ammassi di linfociti e plasmacellule fra cui erano compresi anche elementi linfoidi più voluminosi di tipo blastico e cellule stromali.

I casi di controllo mostravano, in sede antrale, un'ulcera peptica nelle cui vicinanze era una fitta infiltrazione di elementi linfoplasmacellulari che interessavano anche estesamente la sottomucosa, raggiungendo, a tratti, l'interstizio della muscolare.

I linfonodi, in tutti i casi, mostravano quadri di iperplasia reattiva multinodulare.

Microscopia elettronica (caso I e controlli): in alcune aree superficiali della mucosa prevaleva nettamente la presenza di plasmacellule e fra esse si potevano notare granulociti. Molti di questi erano eosinofili. In altre aree la popolazione cellulare predominante mostrava i caratteri ultrastrutturali dei piccoli linfociti: citoplasma relativamente scarso con numerosi ribosomi isolati, alcuni voluminosi mitocondri di aspetto rigonfio e rari profili di reticolo endoplasmatico liscio o rugoso, nuclei rotondeggianti o con brevi incisure con cromatina addensata in zolle al di sotto della membrana nucleare; nucleoli di aspetto compatto con un guscio completo o parziale di cromatina associata al nucleolo. Si osservavano inoltre rari elementi linfoidi di tipo blastico (citoplasma con abbondanti poliribosomi, nucleo voluminoso con cromatina finemente dispersa). La popolazione cellulare nei linfonodi appariva, per caratteri morfologici e distribuzione, quella tipica di un linfonodo intensamente stimolato. Nei controlli i caratteri dei linfociti dell'infiltrato infiammatorio periulceroso e nei linfonodi ripetevano sostanzialmente quelli descritti sopra (caso I).

TABELLA

Tests immunologici su linfociti di sangue periferico, linfonodi perigastrici e mucosa gastrica prima della gastrectomia e 1 anno dopo l'intervento

	Tests immunologici prima della gastrectomia			Tests immunologici dopo 1 anno dall'intervento			Controlli (**)
	Caso I	Caso 2	Caso 3	Caso I	Caso 2	Caso 3	
Recettori IgG su LSP (*)	55%	32%	29%	12%	15%	8%	10% ± 3%
Recettori IgM su LSP (*)	52%	24%	34%	14%	11%	12%	8% ± 2%
Test di blastizzazione con PHA su LSP (*)	30%	20%	30%	70%	60%	60%	66% ± 6%
Rosette E su LSP (*)	25%	40%	34%	65%	50%	46%	60% ± 10%
Rosette EA su LSP (*)	12%	8%	9%	9%	10%	4%	18% ± 7%
Rosette EAC su LSP (*)	14%	16%	13%	8%	11%	10%	20% ± 5%
Recettori IgG su linfonodi perigastrici	20% ± 3%	—	—	—	—	—	18% ± 4%
Recettori IgM su linfonodi perigastrici	18% ± 1%	—	—	—	—	—	17% ± 3%
Test di blastizzazione con PHA su linfonodi perigastrici	70%	—	—	—	—	—	60% ± 8%
Recettori IgG su mucosa gastrica	43%	—	—	—	—	—	38% ± 3%
Recettori IgM su mucosa gastrica	62%	—	—	—	—	—	44% ± 4%
Test di blastizzazione con PHA su mucosa gastrica	20%	—	—	—	—	—	28% ± 4%

(*) LSP = Linfociti di sangue periferico.

(**) Portatori di ulcera peptica dello stomaco.

Immunofluorescenza (vedi Tabella): prima dell'intervento operatorio le percentuali di linfociti del sangue periferico con Ig di membrana erano le seguenti: caso I: IgM 52%, IgG 55%; caso II: IgM 24%, IgG 32%; caso III: IgM 34%, IgG 29%. Le sospensioni linfocitarie ottenute dai linfonodi perigastrici e della mucosa gastrica nel caso I mostravano IgM 18% ± 1%, IgG 20% ± 3%, e IgM 62%, IgG 43% rispettivamente.

Nei controlli la percentuale di linfociti del sangue periferico con Ig di membrana erano le seguenti: 8% ± 2% con IgM, 10% ± 3% con IgG (che corrispondono ai valori normali ottenuti con le nostre metodiche); i linfociti dalle sospensioni ottenute da linfonodi perigastrici mostravano IgM nel

17 % \pm 3 %, IgG nel 18 % \pm 4 %; le sospensioni di cellule ottenute da mucosa gastrica (in prossimità dell'ulcerazione), IgM nel 44 % \pm 4 %, IgG nel 38 % \pm 3 %.

A distanza di un anno dall'intervento chirurgico le percentuali di linfociti ematici con Ig di membrana nei 3 pazienti erano rispettivamente: 14 % con IgM, 12 % con IgG; 11 % con IgM, 15 % con IgG; 12 % con IgM, 8 % con IgG.

Blastizzazione con PHA (vedi Tabella): i valori percentuali di blastizzazione con PHA prima dell'intervento chirurgico erano i seguenti: caso I 30 % nel sangue periferico, 20 % nella sospensione di mucosa gastrica e 70 % in quella dei linfonodi; caso II e caso III (solo su sangue periferico) 20 % e 30 % rispettivamente.

A distanza di un anno tali valori, nel sangue, erano rispettivamente 70 %, 60 % e 60 %.

Nei controlli la percentuale dei blasti nel sangue periferico era del 66 % \pm 6 %, quella dei linfonodi del 60 % \pm 8 % (entrambi i valori corrispondono a quelli normali con la nostra metodica); della mucosa gastrica del 28 % \pm 4 %.

Tests delle rosette (vedi Tabella): prima dell'intervento chirurgico, nei 3 pazienti, i tests delle rosette su linfociti periferici davano i seguenti valori: rosette E 25 %, 40 %, 34 %; rosette EA 12 %, 8 %, 9 %; rosette EAC 14 %, 16 %, 13 %.

Dopo un anno i valori erano i seguenti: rosette E 65 %, 50 %, 46 %, rosette EA 9 %, 10 %, 4 %; rosette EAC 8 %, 11 %, 10 %.

Nei 2 controlli i valori medi erano: rosette E 60 % \pm 10 %, rosette EA 18 % \pm 7 %; rosette EAC 20 % \pm 5 %.

Va ancora aggiunto che il caso I, prima dell'intervento operatorio presentava una componente M a carico delle IgM (mg 1.000 % ml) con normalità delle altre classi di Ig, e che il quadro immunoelettroforetico appariva nella norma dopo un anno.

DISCUSSIONE

Per quanto l'esistenza di linfomi primitivi dello stomaco venga ammessa da alcuni [4-12-18], la loro differenziazione morfologica dalle semplici, anche se esuberanti, iperplasie reattive risulta ardua per la mancanza di veri elementi discriminanti, sia quantitativi, sia qualitativi. Se si considera poi che l'evoluzione di questi cosiddetti linfomi non presenta caratteri di malignità paragonabili a quelli osservati nei linfomi dei linfonodi, nascono giustificati dubbi sul significato biologico di tali lesioni, che parrebbe di dover tenere al di fuori del gruppo dei veri linfomi.

Nei nostri 3 casi, per quanto la presenza nella tonaca propria di noduli grossolani di cellule linfoidi con irregolare distribuzione di veri follicoli con centro chiaro, il discreto numero di mitosi nelle aree extrafollicolari e la mancanza di una quota rilevante di elementi infiammatori potessero orientare

nel senso di un linfoma, secondo i criteri di Kahn [11], tuttavia tali elementi non appaiono sufficienti per giustificare una sicura diagnosi di linfoma. In particolare nel caso I lo studio ultrastrutturale della mucosa gastrica e dei linfonodi non ha rilevato significative differenze rispetto ai controlli. Analogamente i dati immunologici ottenuti su sospensione di linfociti della mucosa gastrica e dei linfonodi perigastrici, sono risultati sovrapponibili a quelli ottenuti nei controlli.

Assai significativi risultarono invece i dati ottenuti dai linfociti del sangue periferico in tutti e 3 i casi studiati. In particolare sia la diminuzione della risposta alla PHA e delle rosette E, sia il netto aumento dei linfociti con Ig di membrana, risultano in accordo con i dati ottenuti in casi di linfomi linfonodali non hodgkiniani da parte di molti ricercatori [1-2-3-5-9-13-14-16-17-20-23] e anche osservati da noi (dati non pubblicati). Va ancora segnalato il fatto che la paziente del caso I, prima dell'intervento operatorio, mostrava un picco di IgM sieriche (mg 1.000/ml), normalizzatosi dopo la gastrectomia (controllo dopo un anno).

L'esistenza di una situazione analoga è stata descritta in casi di linfomi del piccolo intestino [11-19].

Pertanto i nostri dati possono dimostrare che, per quanto la morfologia ottica e ultrastrutturale siano poco utili nella discriminazione delle iperplasie linforeticolari reattive della mucosa gastrica dalle iperplasie di altra natura, le indagini immunologiche sui linfociti periferici consentono di distinguere, fra tali iperplasie, quelle da inserire nel gruppo dei disordini immunoproliferativi. I 3 casi da noi descritti rientrerebbero quindi in tale categoria; in particolare l'analogia dei dati immunologici con quelli rilevati nei linfomi non hodgkiniani linfonodali tenderebbe a confermare l'ipotesi di taluni Autori [12-4-18] che, seppure su basi diverse, sostengono l'esistenza di veri linfomi gastrici. Va però sottolineato che comunque si tratterebbe di proliferazioni linfomatose « sui generis ». Infatti che i linfonodi regionali non siano risultati coinvolti dal processo linfomatoso e che a distanza di un anno tutti i casi in esame abbiano mostrato una normalizzazione dei valori immunologici alterati, paiono denunciare un'essenza biologica diversa da quella dei linfomi oppure una circoscrizione del processo linfomatoso, suscettibile di remissione dopo l'asportazione dell'organo colpito. In tale substrato immunologico potrebbe trovare espressione l'andamento anatomo-clinico di questo tipo di lesione che si distingue dal linfoma con localizzazione linfonodale, di regola più rapido ed espansivo. In conclusione, in mancanza di sicuri criteri morfologici, la possibilità di considerare le proliferazioni linfoidi, mediante le suddette metodiche, come espressione di disordini immunoproliferativi, potrebbe fornire un mezzo valido per distinguere questi dalle semplici iperplasie reattive, in sedi anche diverse dallo stomaco; d'altra parte le stesse metodiche sono considerate valide per sciogliere analoghi dubbi anche nelle proliferazioni linfoidi linfonodali.

Mentre dunque si delineano, con evidente singolarità, particolari configurazioni immunologiche di queste problematiche affezioni gastriche, solo

l'osservazione sufficientemente protratta del loro modo di evolvere in una casistica ulteriormente estesa, potrà apportare elementi conclusivi per la loro definizione nosologica, particolarmente per quanto riguarda la loro pertinenza o meno alle proliferazioni propriamente neoplastiche.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. C. AISENBERG e K. J. BLOCH (1972) - *Immunoglobulins on the surface of neoplastic lymphocytes*, « N. Engl. J. Med. », 287, 272-276.
- [2] A. C. AISENBERG e J. C. LONG (1975) - *Lymphocyte surface characteristics in malignant lymphoma*, « Am. J. Med. », 58, 300-306.
- [3] F. AIUTI, V. LACAVALA, C. D'ASERO, M. V. CIARLA, R. D'AMELIO e M. FIORILLI (1973) - *Linfociti « T » e « B » nella specie umana. Linfociti con immunoglobuline di membrana in condizioni normali e patologiche*, « Rec. Prog. Med. », 54, 124-151.
- [4] C. BLOCH (1967) - *Roentgen features of Hodgkin's disease of the stomach*, « Am. J. Roentgenol. », 99, 175-181.
- [5] J. C. BROUET, J. LABAUME e M. SELIGMANN (1975) - *Evaluation of T and B lymphocyte membrane markers in human non-Hodgkin malignant lymphomata*, « Br. J. Cancer », 31, Suppl. II, 121-127.
- [6] T. D. FARIS e S. C. SALTZSTEIN (1964) - *Gastric lymphoid hyperplasia: a lesion confused with lymphosarcoma*, « Cancer », 17, 207-212.
- [7] K. HENRY (1975) - *Electron microscopy in the non-Hodgkin's lymphomata*, « Br. J. Cancer », 31, Suppl. II, 73-93.
- [8] D. S. JACOBS (1963) - *Primary gastric malignant lymphoma and pseudolymphoma*, « Amer. J. Clin. Path. », 40, 379-394.
- [9] E. S. JAFFE, E. M. SCHEVACH, M. M. FRANK, C. W. BERARD e I. GREEN (1974) - *Nodular lymphoma-Evidence for origin from follicular B lymphocytes*, « N. Engl. J. Med. », 290, 813-819.
- [10] J. I. JOSEPH e R. LATTES (1966) - *Gastric lymphosarcoma. Clinicopathologic analysis of 71 cases and its relation to disseminated lymphosarcoma*, « Amer. J. Clin. Path. », 45, 653-669.
- [11] B. L. KAHN e H. B. NOVIS (1974) - *Nodular lymphoid hyperplasia of the small bowel associated with primary small bowel reticulum cell lymphoma*, « Cancer », 33, 837-844.
- [12] T. D. KLINE e F. GOLDSTEIN (1973) - *Malignant lymphoma involving the stomach*, « Cancer », 32, 961-968.
- [13] R. J. LUKES e R. D. COLLINS (1975) - *New approaches to the classification of the lymphomata*, « Br. J. Cancer », 31, Suppl. II, 1-28.
- [14] N. F. MENDES, C. C. MUSATTI e M. E. A. TOLNAI (1974) - *T and B lymphocyte membrane markers in cells from patients with leukemia and lymphoma*, « Int. Arch. Allergy », 46, 695-706.
- [15] F. MOLLO, G. MONGA, R. CODA e G. PALESTRO (1975) - *Ultrastructural features of human lymphomas*. « Acta Neuropath. », Suppl. VI, 17-20.
- [16] R. NAVONE e A. STRAMIGNONI (1974) - *PHA response of blood and lymph node lymphocytes in vitro in malignant lymphomas*. « Acta Haemat. », 51, 76-83.
- [17] W. F. PIESSENS, P. H. SCHUR e W. C. MOLONEY (1973) - *Lymphocyte surface immunoglobulins: distribution and frequency in lymphoproliferative disorders*, « N. Engl. J. Med. », 288, 176-180.
- [18] R. W. RUNDLES (1974) - *Malignant lymphomas of the gastrointestinal tract*, « Cancer », 34, 948-959.
- [19] M. SHAHID, J. Y. ALAMI, W. H. NASSAR, J. B. BALIKIAN e A. A. SALEM (1975) - *Primary intestinal lymphoma with paraproteinemia*, « Cancer », 35, 848-858.

-
- [20] S. SILBERMAN e R. SCHREK (1974) – *Surface immunoglobulins of lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia and disseminated lymphosarcoma*, « *Exp. Molec. Pathol.* », 20, 33-39.
- [21] J. L. SMITH e E. B. HELWIG (1958) – *Malignant lymphoma of the stomach; its diagnosis, distinction and biologic behaviour*, « *Amer. J. Pathol.* », 34, 553-563.
- [22] G. VOLANTE e R. NAVONE (1968) – *Ricerche sul comportamento in vitro dei leucociti del sangue periferico di ratto in presenza di fitoemagglutinina*, « *Biol. Lat.* », 21, 29-44.
- [23] I. D. WILSON e A. D. F. HURDLE (1973) – *Surface immunoglobulins on lymphocytes in chronic lymphocytic leukaemia and lymphosarcoma*, « *Br. J. Haematol.* », 24, 563-569.
- [24] C. J. E. WRIGHT (1973) – *Pseudolymphoma of the stomach*, « *Hum. Pathol.* », 4, 305-339.