

호지킨병과 비호지킨 림프종의 CD30(Ber H2) 항원 분포

경희대학교 의과대학 병리학교실

김봉희 · 맹영희 · 이주희 · 양문호

CD30 (Ber H2) Distribution in Hodgkin's Disease and non-Hodgkin's Lymphoma

Bong Hee Kim, M.D., Young Hee Maeng, M.D., Juhie Lee, M.D. and Moon Ho Yang, M.D.

Department of Pathology College of Medicine, Kyung hee University

Forty one cases of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas were immunohisto-chemically studied for the presence of CD30 antigen on the paraffin embedded formaldehyde fixed tissue by using Ber H2(CD30) monoclonal antibody (Dakopatts, diluted 1 : 20) and avidin biotin peroxidase complex technique. Seventy five % (6/8) of Hodgkin's lymphoma and 27% (9/33) of non-Hodgkin's lymphomas were CD30 positive. Five of 17 diffuse large cell and immunoblastic lymphoma and one large cell anaplastic lymphoma showed large numbers of CD30 positive cells. Occasional CD30 positive cells were found in one of 2 angioimmunoblastic lymphadenopathy-like T cell lymphoma, one of 4 small lymphocytic lymphoma and one unclassified lymphoma. Immunophenotypically 16% of B cell lymphoma and 42% of T cell lymphoma showed CD30 positivity. Six cases of Hodgkin's disease, except lymphocyte predominance showed positive tumor cells. Our results show that CD30 is more widespread in histologic subtypes of lymphomas and is not specific for the diagnosis of Hodgkin's disease. (**Korean J Pathol 1994; 28: 381~388**)

Key Words: CD30, Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphoma

서 론

Ki-1은 1982년 Schwab등¹⁾에 의해 호지킨 세포주의 Reed-Sternberg 세포에 선택적으로 반응하는 단일 클론성 항체로 처음 기술되었고 후에 국제 백혈구 분화 표지자 회의에서 CD30으로 정하였다²⁾. 1989년 Schwarting등³⁾에 의해 포르말린 고정 조직에서 CD30 항원을 인지할 수 있는 Ber H2 단일 클론성 항체가 기술된 이래 림프구 증식성 병변의 진단에 광범위하게 이용되고 있다. CD30 항원은 정상 림프구가 감염인자나 렉틴에 의해 활성화된 후 유발되는 일종의

활성 항원으로 Human T cell lymphotropic virus I 혹은 II, Epstein Barr virus 및 Staphylococcus aureus에 감염된 림프구에서 증명된 바 있다⁴⁾. 그밖에 대세포 림프종에서 Ki-1 항원을 관찰하고 특징적인 형태학적 소견과 함께 역형성 대세포 림프종 또는 Ki-1 림프종이라고 하였다⁴⁾. 그러나 역형성 대세포 림프종과 Ki-1 림프종은 엄밀히 동일한 의미는 아니다. 전자는 형태학적 분류에 기초한 반면, 후자는 면역 표현형에 의해 정해진다. 단일 면역 표지자에 의하여 신생물 질환을 분류하기 위해서는 특정 종양에 대한 표지자가 거의 절대적인 특이성을 가지고 있어야 한다. 그러나 역형성 대세포 림프종을 처음 기술할 때 이미 다른 유형의 림프종에서도 CD30 양성이 보고되었으며 CD30 양성을 나타내는 정상 세포와 종양 세포의 범위가 처음 생각하였던 것보다 광범위하게 나타났다⁵⁾. 그러므로 CD30 표지자의 인지가 호지

접 수: 1994년 1월 14일, 게재승인: 1994년 3월 17일
주 소: 서울시 동대문구 회기동 1번지, 우편번호 130-702
경희대학교 의과대학 해부병리과, 김봉희

킨병과 비호지킨 림프종의 감별에 도움이 되는지, 그리고 형태학적 기준에 근거를 둔 림프종의 조직학적 아형 분류에서 CD30이 갖는 진단적 의의에 대해 알고자 하였다. 이에 저자들은 호지킨병과 비호지킨 림프종 41례의 파라핀 포매조직에서 면역조직화학 검사에 의한 CD30 항원(Ber H2) 여부를 알아보았다.

재료 및 방법

실험 재료는 1980년 1월 부터 1993년 7월까지 경희의료원 해부병리과에서 진단된 33예의 비호지킨 림프종과 8예의 호지킨병을 대상으로 하였다. 파라핀 블록으로 재검색이 가능한 증례를 대상으로 선정하였고 환자의 병리 보고서를 참고하여 연령, 성별, 생검 부위 또는 수술 부위 등을 조사 분석하였다. 각 절제된 생검 및 절제된 표본들은 10% 중성 포르말린에 고정 후 파라핀으로 포매한 후 5µm 두께의 연속 절편을 만들어 hematoxylin & eosin 염색을 하였고 필요시 periodicacid-Schiff, reticulin, methylgreen pyronin 염색 등을 실시하였다. 비호지킨 림프종은 Working Formulation⁶⁾과 Kiel 분류법⁷⁾, 호지킨병은 Rye 분류법⁸⁾에 따라 조직학적 재분류를 시행하였다.

CD30(Ber H2, Dakopatts, diluted 1:20) 단일 클론성 항체에 대한 면역 조직화학 염색은 Hsu 등⁹⁾의 avidin biotin peroxidase complex (ABC)법을 사용하였다. 포르말린에 고정된 파라핀 포매조직을 6µm의 두께로 자른 후 poly-L-lysine(Sigma)으로 처리된 슬라이드에 부착하여 58°C온도에 30~60분 건조시킨 후 통상의 방법에 따라 탈파라핀 하고 증류수로 세척하였다. 조직내에 함유되어 있는 내인성 peroxidase를 비활성화 시키기 위해 0.3% H₂O₂-methanol에 30분 처리하고 10분간 증류수로 세척한 후 37°C에서 30분 동안 0.25% trypsin(Gibco)으로 효소 전처리하였다. Vector ABC kit를 이용하여 면역 염색 실시하였고 각 과정 마다 Tris buffer로 5분씩 2회 세척하였다. 발색 시약으로는 3, 3-diaminobenzidine tetrahydrochloride(Sigma)를 10분 동안 반응시키고 Harris hematoxylin으로 대조 염색 하였다. 양성 대조물은 CD30(Ber H2)에 양성 반응을 보였던 호지킨 병으로 하였다.

림프종의 면역 표현형을 알기 위하여, B세포 표지자로 CD20(L26, Dako, diluted 1:50)과 T 세포표지자로 CD45RO(UCHL-1, Dako, diluted 1:50)와 CD43(Dako, diluted 1:25)을 사용하였다. 호지킨 병을 확진하기 위해 CD15 (Leu M-1, Dako, diluted 1:25)에 대한 면역 염색을 실시하였다.

결 과

1. 임상적 소견

33예의 비호지킨 림프종은 5세부터 71세의 연령 분포를 보이며 중간 연령은 51세였고 남자 23명, 여자 10명에서 발생하였다. 14예는 림프절, 19예는 림프절 외 조직에서 발생하였으며 위장관 4예, 편도 3예, 비강 3예, 구강 2예, 척추 1예, 안와 2예, 비인강 1예, 뇌 1예, 유방 1예, 피부 1예였다. 림프절은 경부 9예, 서혜부 2예, 액와부 2예와 턱밑 림프절 1예였다. 8예의 호지킨 병은 24세 부터 67세의 성인에서 발생했으며, 중간 연령은 43세이고 1명을 제외하고 모두 남자였다. 발생 부위는 1예의 척추를 제외한 나머지 7예 모두 경부 림프절에서 발생하였다.

2. 병리 조직학적 소견

33예 비호지킨 림프종의 조직학적 아형은 소림프구 림프종 4예, 이중 2예에서 형질세포양 분화를 보였으며, 1예는 만성 림프구성 백혈병의 소견이 동반되었다. 여포성 림프종은 3예로 대세포가 우세한 경우가 2예, 혼합 대세포 및 소세포가 1예였다. 대부분이 미만성 림프종으로 대세포가 11예로 가장 많았고 대세포 면역아구성 림프종 6예와 혼합 대세포 및 소세포 림프종 1예였다. 미만성 대세포 림프종중 3예에서 혈관중심성 혈관 침윤소견이 관찰되었다. 림프아구성 림프종 4예와 조직학적 아형을 결정할 수 없었던 1예가 있었다. Kiel 분류법에 따라서 분류가 가능하였던 혈관 면역아구성 림프선종양 T 세포 림프종 2예와 대세포 역형성 림프종 1예가 있었다.

8예가 호지킨병의 조직학적 아형은 혼합세포형이 5예로 가장 많았고 결절성 경화형, 림프구 우세형, 림프구 감소형 각각 1예였다.

3. 면역 조직화학적 소견

림프종 33예에 대한 CD30(Ber H2)의 면역 염색 결과는 Table 1과 같다. 림프종 9예(27%)에서 종양 림프구의 세포질(Fig. 1. b)과 세포막에 양성이었다(Fig. 2. b). 조직학적으로 미만성 대세포 림프종 3예(3/12, 25%), 대세포 면역아구성 림프종 2예(2/5, 40%)와 1예의 대세포 역형성 림프종에서 대부분의 종양 세포는 CD30양성이었다. 형질세포양 소림프구 림프종(1/4), 혈관 면역아구성 림프선종양 T 세포 림프종(1/2)과 분류가 불가능하였던 림프종 각각 1예에서 CD30 양성인 종양세포가 국소적으로 관찰되었다. 림프종의 면역 표현형에 따르면 B세포 림프종 3예(3/19, 16%), T 세포 림프종 5예(5/13, 38%)에서 CD30 양성이었고 면역염색을 실시하지 않았던 1예가

Table 1. CD30 (Ber H2) distribution in Non-Hodgkin's lymphoma

Lymphoma type	Age (range)	Sex (M : F)	CD30
Small lymphocytic, B	50(32~62)	2:2	1/4
Follicular lymphocyte, B	52(42~56)	2:1	0/30
Diffuse, mixed small & large, B	52	1:0	0/1
Diffuse, large cell & immunoblastic, B	53(5~71)	8:3	2/11
Diffuse, large cell & immunoblastic, T	31(15~65)	5:0	2/5
Diffuse, large cell & immunoblastic, N A	59	0:1	1/1
AILD like T cell lymphoma	66(14~26)	0:2	1/2
Lymphoblastic, T	18(14~26)	3:1	0/4
Large cell anaplastic, T	44	1:0	1/1
Unclassified, T	34	1:0	1/1
Total			9/33

N A: Not available

AILD: Angioimmunoblastic lymphadenopathy

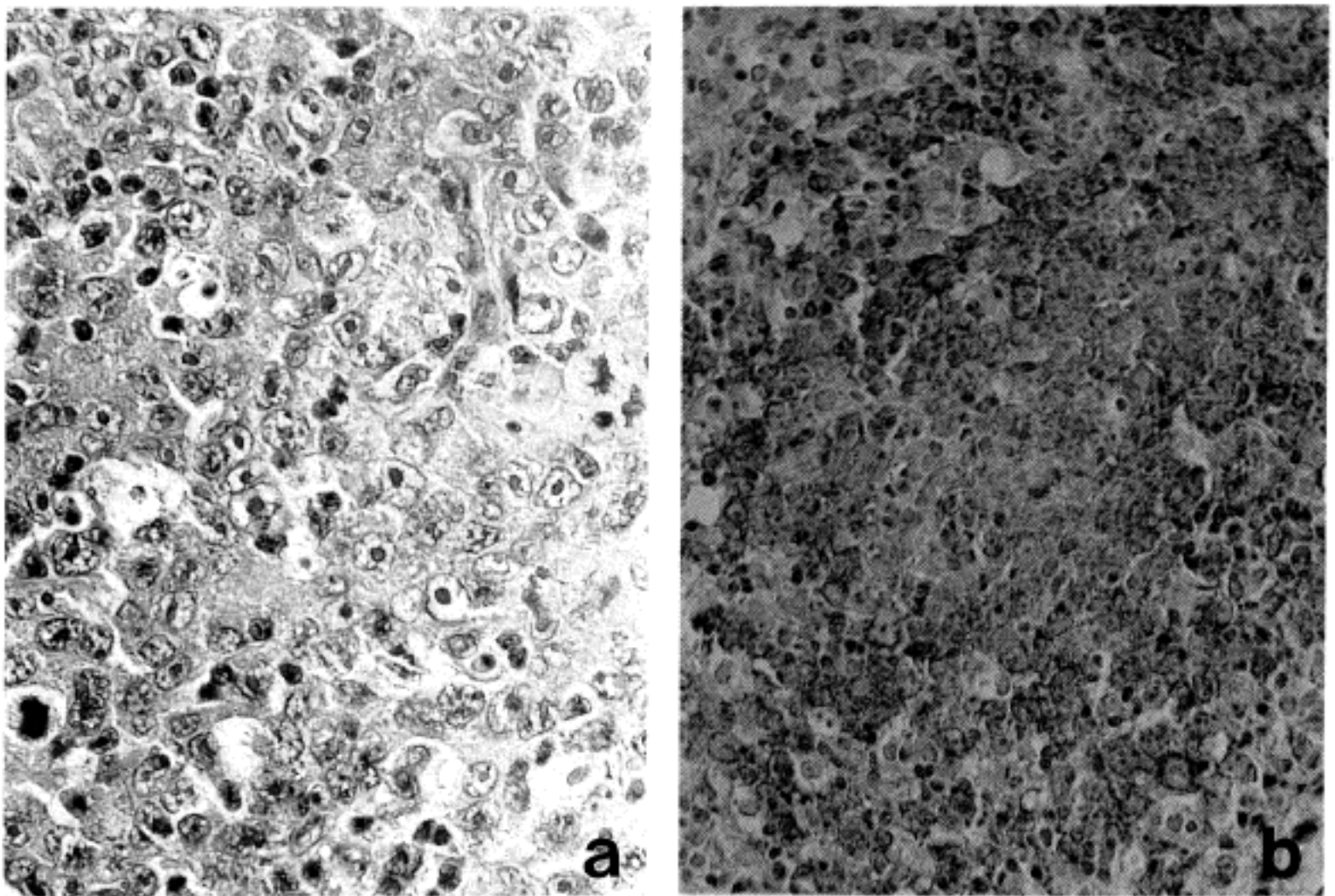


Fig. 1. Diffuse large cell lymphoma(a). Most tumor cells show positive reaction for CD30 (Ber H2) in their cytoplasm (b).

CD30양성이었다. 발생 부위 별로 보면 5예(5/14, 36%)는 림프절에서 발생하였고 4예(4/19, 21%)는 림프절외 조직으로 편도(1), 구강(2)과 척추(1)였다.

호지킨병의 CD30 면역염색 결과, 8예중 6예(75%)에서 CD30양성이었다(Table 2.). 아형별로 보면 림프구 우위형을 제외한 대부분에서 Reed-Sternberg세

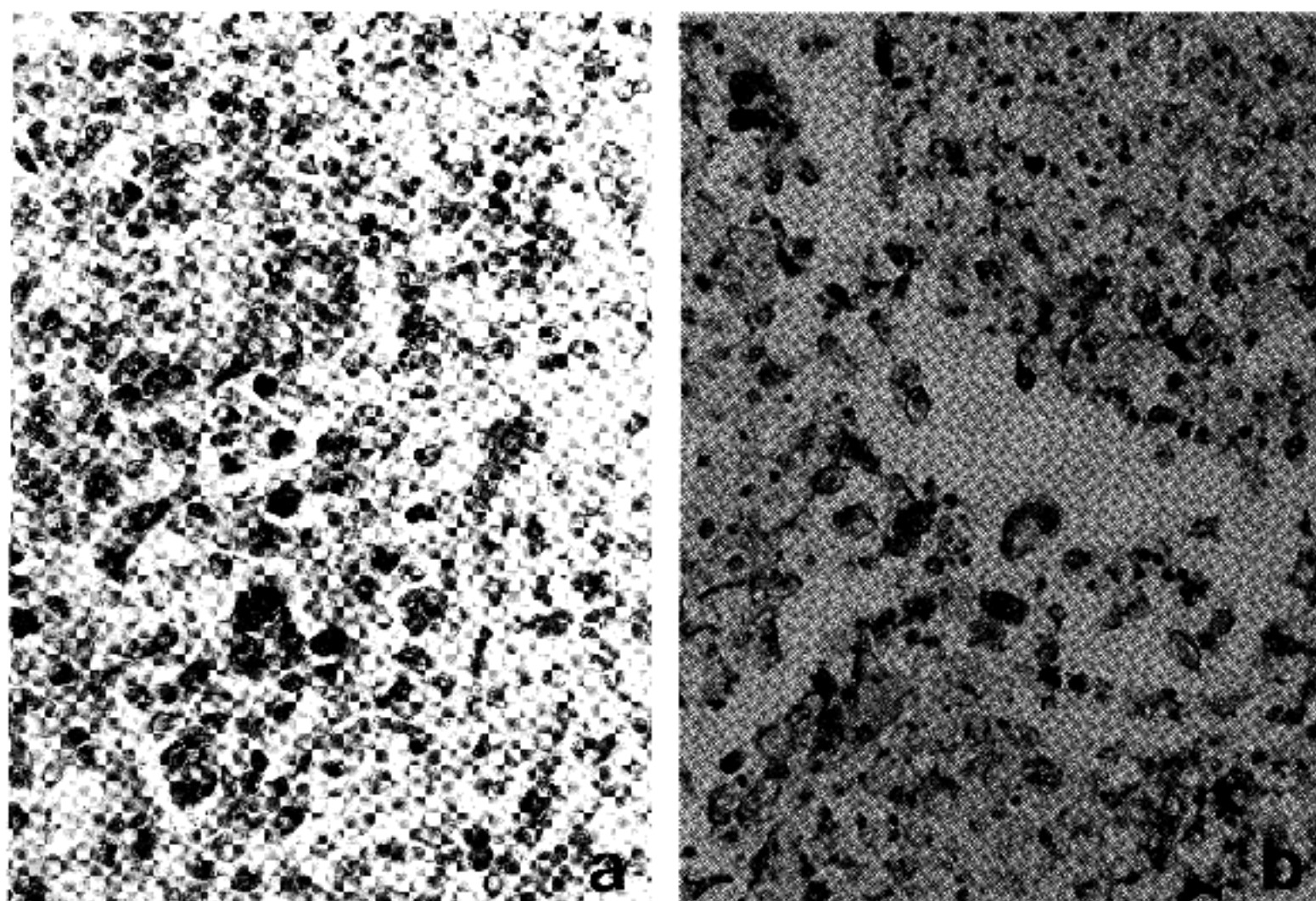


Fig. 2. Large cell anaplastic lymphoma, T cell, shows pleomorphic multinucleated tumor giant cells(a). Most tumor cells are positive for CD30 (Ber H2) (b).

Table 2. CD30 (Ber H2) distribution in Hodgkin's disease

Subtype	Age (range)	Sex (M : F)	CD30
Lymphocyte predominance	61	1:0	0/1
Nodular sclerosis	29	1:0	1/1
Mixed cellularity	43(24~67)	4:1	5/5
Lymphocyte depletion	28	1:0	0/1
Total			6/8

포와 단핵상 거대 세포의 세포막 또는 골지체에 국한하여 점상으로 관찰되었다(Fig. 3. b). CD32의 면역소견은 Leu M-1(CD15)의 면역 소견과 일치되었다.

고 찰

Ber H2(CD30)의 면역 염색 결과 1예의 대세포 역형성 림프종은 CD30 양성이었다고 그 밖에도 미만성 대형세포 림프종 3예(25%)와 대형세포 면역아구성 림

프종 2예(40%)에서 CD30 양성이었다. 이러한 CD30 항원의 양성율은 Pallesen G의 보고¹⁰⁾와 유사하여, 중심 아세포형 림프종 22%, B형 면역 아구성 림프종 34%에서 CD30 양성이었다. 또한 Miettinen의 보고¹¹⁾에 의하면 대형세포 림프종 37예중 14예(38%)가 CD30 양성이었다. Schwarting 보고¹²⁾에서는 B 세포 중심 아세포형 림프종 13%, B세포 면역아구성 림프종 48%에서 CD30 양성이었으며, Stein의 보고¹³⁾ 역시 유사한 빈도를 나타내 각각 14.6%~17.3%와 40.6%였다. 그러나 CD30 양성율의 빈도는 Working

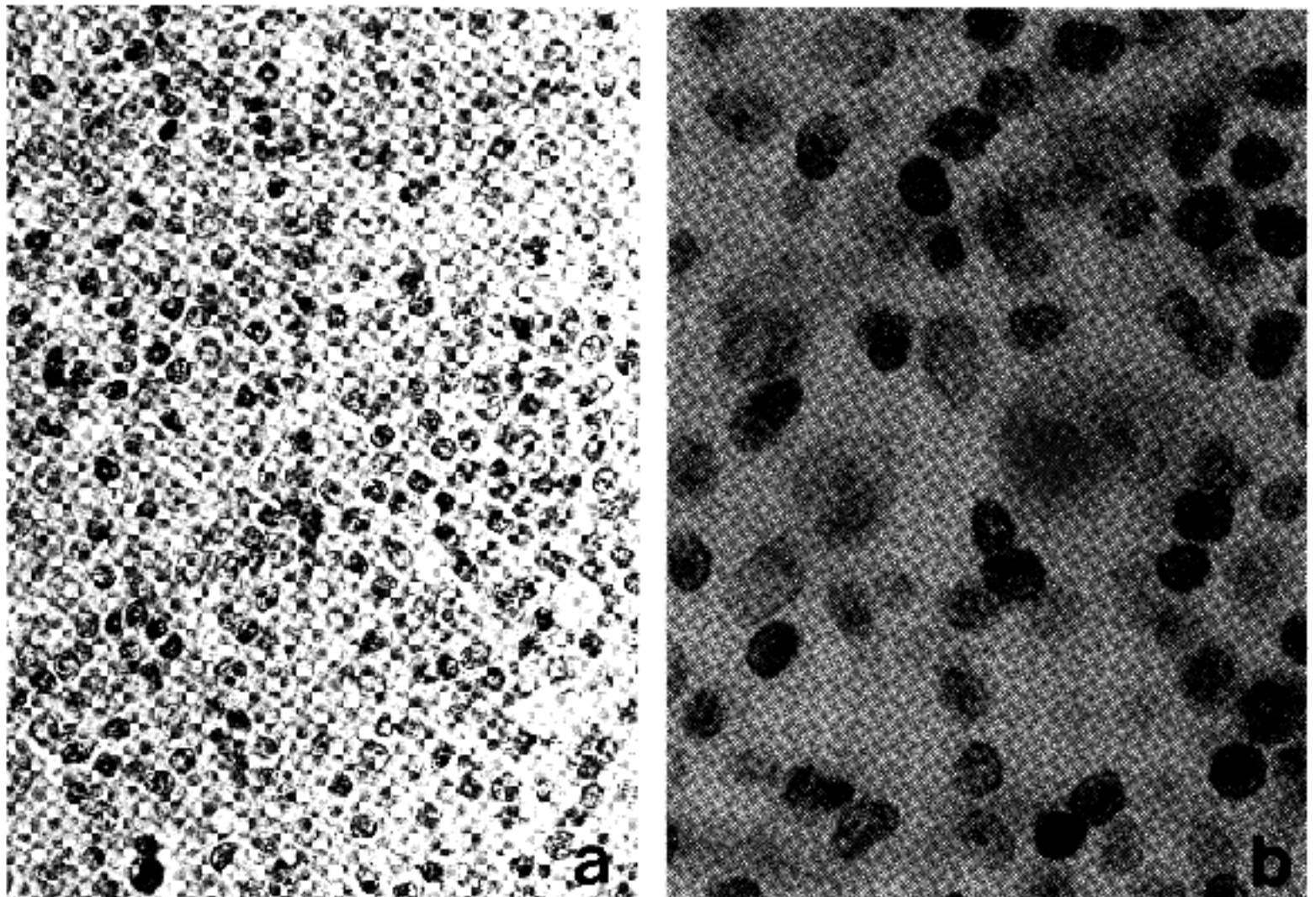


Fig. 3. Hodgkin's disease, mixed cellularity (a). Reed-Sternberg cells show dot-like positivity for CD30 (Ber H2) (b).

Formulation 분부법¹³⁾을 사용한 경우보다 Kiel 분류법¹⁴⁾을 사용한 보고^{15,16)}에서 낮은것처럼 보이거나 실제 말초 T 세포 림프종을 포함시켜 생각하면 더 높은 빈도의 CD30 양성율을 보인다. 저 악성 B 세포 림프종에서도 CD30 양성인 세포가 소수 관찰될 수 있어 파타원 포매 조직을 이용한 연구에서 악성 소관절 림프종의 51%가 CD30 양성으로 매우 높은 빈도를 나타내었다¹⁷⁾. 그러나 본 연구에서는 악성 림프종 2예 모두 CD30 음성이었다. 이와같은 낮은 양성율이나 음성 소견은 다른 보고에서도 언급된 바 있다. Schwarting 등¹⁸⁾은 중심 세포성 림프종의 9%(2/22)에서 CD30 양성이었다고 Stein 등¹⁹⁾의 연구에서는 음성이었다. 소림프구 림프종의 CD30 양성율도 음성²⁰⁾에서 35%²¹⁾로 다양하였으며 저자의 연구에서는 소림프구 림프종 4예중 특히 형질 세포양 분화를 보인 1예(25%)에서 국소적으로 양성 반응을 보였다. 형질 세포는 포르말린 고정시 Ber H2에 양성될 수 있으며, 아세톤에 고정하면 음성이다. 형질세포의 종양인 형질세포종이나 면역 세포종(immunocytoma) (Kiel)에서도 CD30 양성 보고²²⁾가 있어 저자의 결과와 일치한다고 생각하였다. 본 연구에서 1예의 저악성 림프종만이

CD30 양성으로, 이러한 낮은 빈도는 포르말린 고정에 따른 면역 염색의 차이로 이해하였다. Paris²³⁾는 종결 절편을 이용한 CD30 면역 염색에서 악성 소관절 림프종 19예중 17예가 양성인데 반하여 포르말린 고정 조직에서는 모두 음성이었다. 림프종의 면역 표현형에 따르면 CD30은 B세포, T세포, 또한 세포계(lineage)를 결정할 수 없는 림프종에서 기술되고 있으나 T 세포 림프종에서 흔하다^{14,15)}. 본 연구에서도 B세포 림프종 3예(16%), T 세포 림프종 5예(38%)에서 CD30 양성으로 T 세포 림프종에서 흔히 관찰되었다. 소위 말초 T 세포 림프종의 CD30 양성율은 28%²⁴⁾, 38%²⁵⁾ 또는 75%²⁶⁾으로 다양하게 보고 하고 있어 본 연구와 같은 빈도를 나타내었다. 또한 T 세포 림프종의 한 형태라고 생각하는 외부에 생기는 림프종양 구진증과 퇴행성 비전형 조직구종(regressive atypical histiocytosis)에서도 CD30 양성으로 기술되었다^{16,17)}. 이에 반하여 디숙 세포인 T 림프아구성 림프종은 CD30에 모두 음성이었다고 본 연구의 결과 역시 동일하였다.

호지킨병은 8예중 6예에서 CD30 양성으로 그 빈도는 75%였다. CD30 양성인 호지킨병은 림프구 유사형

과 림프구 감소형으로 각각 1예였다. 림프구 우세형은 동결 조직에서 CD30에 약하게 양성 반응을 보이며 파라핀 조직에서는 거의 반응 하지 않는다¹⁸⁾. 그러나 보고자에 따라 소수의 림프구와 조직구(L&H cell)는 파라핀 조직에서 Ber H2에 약하게 양성을 나타낸다^{3,10)}. 더우기 림프구 우세형에서 관찰되는 L&H세포는 B세포 표지자에 양성, Leu M-1에 음성으로 다른 조직학적 아형과는 별개로 B세포 림프종으로 간주되고 있다^{19,20)}. 그 밖에 혼합 세포형과 결절성 경화형은 대부분에서 CD30 양성으로 본 연구의 결과와 유사하였다¹⁸⁾. 본 연구에서 1예의 림프구 감소형은 CD30과 Leu M-1에 모두 음성으로 호지킨병을 확진할 수 없었다. 그러나 저자들은 형태학적으로 호지킨에 합당한 소견이었으므로 탈화와 오랫동안 포르말린 고정으로 호지킨 세포의 항원성이 파괴되어 이들 면역 염색이 음성으로 되었을 가능성을 완전히 배제할 수 없었다.

최근에는 실험적으로 HTLV-I와 EBV에 노출된 B림프구에서 가용성 CD30항원이 기술되고 있으며 호지킨병, 림프종 및 성인 T세포 백혈병 환자의 혈청에서 CD30이 증명되고 있다²¹⁾. 또한 호지킨병의 상당수에서 EBV가 증명되고 있고²²⁾ EBV나 HTLV-I 바이러스에 동반된 대세포 림프종도 기술되고 있다²³⁻²⁵⁾. 본 연구에서도 구강에 생긴 대형세포 림프종에서 CD30 양성하였고, EBV encoded RNA in situ hybridization 양성이었다(결과에 기술되지 않음). EBV가 CD30 양성인 림프종의 원인적 인자로 관여되는 지 알 수 없으나 EBV에 의해서 활성화항원인 CD30이 표현된다고 추정된다. EBV조립(integration)부위인 EBVSI은 사람 유전자 CD30 부위와 매우 가까이 위치하고 있어 이 부위 유전자의 재배열로 종양이 생기며 EBV와 CD30이 함께 표현된다고 하였다²⁶⁾. 최근 분자생물학의 발달로 CD30에 대한 cDNA 클로닝이 되면서 CD30 항원은 cytokine중 특히 tumor necrosis factor에 속한다고 알려지고 있다²⁷⁾.

본 연구는 비록 적은 숫자의 가검물을 대상으로 하였지만 CD30(Ber H2)항체가 림프종의 여러 조직학적 아형에서 특히 대세포 림프종과 T 세포 림프종에서 관찰되었다. 림프종에서 CD30 항원의 임상적 의의에 대한 평가는 아직 일정한 결론에 이르지 못하였다. 흑자는 피부에 생긴 CD30 양성인 T 세포 대형 세포 림프종은 예후가 좋다고 하였고^{28,29)} 림프절에서 발생한 CD30 양성인 대세포 역형성 림프종은 급속히 진행되는 경과를 취한다고 보고하였다. 그러나 CD30 양성인 대세포 림프종과 세포학적 이형증을 보인 대세포 역형성 림프종의 2년 생존율을 비교시 의미있는 차이가 없다는 보고도 있다³⁰⁾. 따라서 앞으로 많은 증례의 임상적 추적 조사가 이루어져야 할 것이다. 또한 진단적 의의에 대해서도 CD30 항체에 대한 반응만으로

림프종의 어느 아형을 결정 할 수는 없으며 더우기 호지킨병과의 감별은 가능하지않다고 생각된다. 대세포 역형성 림프종에서도 CD30과 함께 Leu M-1 양성일 수 있어³¹⁾ 호지킨병과 감별이 안되며 Reed-Sternberg 세포 성분이 많은 호지킨 병과 대세포 역형성 림프종의 경계가 명확하지 않아 동일한 림프구 증식성 병변으로 추정되고 있다^{32,33)}. 그러나 CD30과 Leu M-1(CD15)는 조직소견과 함께 혼합 세포형이나 결절성 경화형의 호지킨병 진단에 도움을 줄 수 있으며, 포르말린 조직에서는 특히 면역 염색의 에민도가 떨어지므로 자세한 현미경 검색이 필수적이라 생각 되었다.

결 론

비호지킨 림프종 9예(27%)에서 CD30 면역 염색은 양성하였고 이중 림프절 기원의 림프종 5예(36%), 림프절외 조직에서 생긴 림프종 4예(21%)로 발생 부위에 따른 차이는 없었다. 조직학적 아형별로 보면 미만성 대세포 림프종 3예(25%), 대세포 면역아구성 림프종 2예(40%)과 대세포 역형성 림프종 1예로 활성화된 림프구형에서 CD30 양성인 경향을 보였다. 그 밖에 형질세포양 분화를 보인 소림프구 림프종과 혈관 면역아구성 림프선종양 T 세포 림프종 등에서도 CD30 양성인 세포가 국소적으로 관찰되었다. 그러나 여포성 림프종, 형질세포 분화를 보이지않은 소림프구 림프종과 림프아구성 림프종은 CD30 음성이었다. 면역 표현형에 따르면 CD30은 T 세포 림프종에서 비교적 흔히 관찰되었다(38% vs 16%). 호지킨병 6예(75%)에서 CD30 양성인 RS세포가 관찰되었다. CD30(Ber H2)의 면역 염색은 호지킨 병의 진단에 도움을 줄 수 있으나 완전한 특이성을 갖는것은 아니었다. 더우기 호지킨 병과 비호지킨 림프종의 감별진단에 있어서 CD30은 유용한 지표가 아니며 대세포 림프종을 비롯한 여러가지 조직학적 아형의 림프종에서 CD30 양성이었다.

참 고 문 헌

- 1) Schwab U, Stein h, Gerdes J, Lemke h, Kirchner h, Schaadt m, Diehl V. Production of a monoclonal Ab specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cell. *Nature* 1882; 299: 65-7.
- 2) McMichael A. *Leukocyte Typing III Oxford. University Press. 1987.*
- 3) Schwarting R, Gerdes J, Durkop H, Falini B, Pileri S, Stein H. BerH2: A new anti-Ki-1(CD30) monoclonal Ab directed at a formol resistant epitope. *Blood* 1989; 74: 1678-89.

- 4) Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Gatter K, Falini B, Delsol G, Lemke h, Schwarting R, Lennert K. *The expression of the Hodgkin's Disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic Lymphoid Tissue: Evidence that Reed-Sternberg Cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid Cells. Blood 1985; 66: 848-58.*
- 5) Pallesen G. *The diagnostic significance of the CD30 (Ki-1) antigen. Histopathology 1990; 16: 409-13.*
- 6) Ersboll J, Schultz HB, Hougaard p, nissen NI, Hon-Jensen K. *The Non-Hodgkin's lymphoma. pathologic classification project National Cancer Institute sponsored study of classification of NHL. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49: 2112-35.*
- 7) Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, Keleyi G, Lennert K, Mioduszezwska O, Noel h, Rilke F, Sundstrom C, Van Unnik Jam, Weight DH. *Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1988; 1: 292-3.*
- 8) Coppelson LW, Rappaport H, Sturm SB, Rose J. *Analysis of The Rye Classification of Hodgkin's Disease: The prognostic significance of cellular composition. J Natl Cancer inst 1973; 51: 379-90.*
- 9) Hsu SM, Rain I, Fanger H. *The Use of Avidin-Biotin Peroxidase complex(ABC) in Immunoperoxidase Techniques: a Comparison between ABC and Unlabelled Antibody (PAP) Procedures. j Histochem Cytochem 1981; 29: 577.*
- 10) Miettinen M. *CD30 Distribution: Immunohistochemical study on formaldehyde-fixed, Paraffin-embedded Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphomas. Arch pathol Lab Med 1992; 116: 1197-201.*
- 11) In Knowles DM. *Neoplastic hematopathology: Diffuse large cell lymphomas of B and T cell type. baltimore: Williams and Wilkins, 1992; 675-714.*
- 12) Moller P, Matthae-mauer U, Moldenhauer G. *CD30(Ki-1) Ag and in a primary gastric plasmacytoma. Am J Clin Path 1989; 91: 18-23.*
- 13) Piris M, Gatter KC, Mason DY. *CD30 expression in follicular lymphoma. Histopathology 1991; 18(1): 25-9.*
- 14) Agnarsson BA, kadin ME. *ki-1 positive large cell Lymphoma: A morphologic and immunologic Study of 19 cases. Am J Surg pathol 1988; 12: 264-74.*
- 15) O'Connor NTJ, Stein H, Gatter KC, Wainscoat JS, Crick J, AL Saati T, Falini b, Delson G, Mason DY. *Genotypic analysis of large cell lymphomas which express the Ki-1 antigen. Histopathology 1987; 11: 733-40.*
- 16) Kadin NE, Sako D, Berliner N, Franklin W, Woda B, Borowitz M, Ireland k, Schweid A, Herzog P, Lange B, Dorfman R. *Childhood Ki-1 lymphoma presenting with skin lesions and peripheral lymphadenopathy. Blood 1986; 68: 1042-9.*
- 17) Headington JT, Roth MS, Ginsburg D, Lichter AS, Hyder D, Schnitzer B. *T-cell receptor gene rearrangement in regressing atypical histiocytosis. Arch Dermatol 1987; 123: 1183-7.*
- 18) Chittal SM, Caaveriviere P, Schwarting R, Gerdes J, Saati T AL, Rigal-Huguet R, Stein H, Delsol G. *Monoclonal antibodies in the diagnosis of Hodgkin's disease: The search for a rational panel. Am J Pathol 1983; 12(1): 9-21.*
- 19) Hansmann M-L, Stein H, Dallenbach F, fellbaum C. *Diffuse lymphocyte-predominant Hodgkin's disease (Diffuse paragranuloma): a variant of the B-cell-derived nodular type. Am J Path 1991; 138: 29.*
- 20) Pinkus GS, Said JW. *Hodgkin's disease, lymphocyte predominant type, nodular: further evidence for a B-cell derivation. Am j Path 1988; 133: 211-7.*
- 21) Pfreundschuh M, Pohl C, Berenbeck C, Schroeder J, Jung W, Schmits R, Tschiersch A, Diehl V, Gause A. *Detection of a soluble form of the CD30 antigen in sera of patients with lymphoma, adult T-cell leukemia and infectious mononucleosis. Int J Cancer 1990; 45(5): 869-74.*
- 22) Klein G. *Epstein-Barr virus-carrying cells in Hodgkin's disease. Blood 1992; 80: 299-301.*
- 23) Anagnostopoulos I, Hummel M, Kaudewitz M, Herbst h, Braun-Falio O, Stein h. *Rapid communication: Detection of HTLV-1 proviral sequences in CD30-positive large cell cutaneous T-cell lymphomas. American Journal of Pathology 1990; 137: 1317-22.*
- 24) Carbone A, Gloghini A, Zanette I, Canal b, Volpe R. *Demonstration of Epstein-Barr viral genomes by in situ hybridization in acquired immune deficiency syndrome-related high grade and anaplastic large cell CD30+ lymphomas. Am J Clin Pathol 1993; 99(3): 289-97.*
- 25) Khan G, Norton AJ, Slavin G. *Epstein-Barr virus in Reed-Sternberg-like cells in Non-Hodgkin's lymphomas. J path 1993; 169(1): 9-14.*
- 26) Fonatsch C, Latza V, Durkop H, Stein H. *Assignment of the human CD30(Ki-1) gene to 1p36: Genomics 1992; 14: 825-6.*
- 27) Craig AS, Hans-Juergen G, Terry D, Dirk A, Terry F, Elizabeth B, Grant RS, Camillynn IB, Neal GC, Ian BM, William F, Mark A, Ben F, Steve G, Steven G, Wenies D, Raymond GG, Richard JA. *CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma,*

- is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokins with homology to TNF. Cell 1993; 73: 1349-60.*
- 28) Beljards RC, Kaudewitz P, Berti E, Gianotti R, Neumann C, Rosso R, Paulli M, Meijer CJ, Willemze R. *Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: Definition of a new type of multicenter study of 47 patients. Cancer 1993; 71 (6): 2097-104.*
- 29) Beljaards RC, Meijer CJ, Scheffer E, Toonstra J, Van Vloten WA, van der Putte SC, Geerts ML, Willemze R. *Prognostic significance of CD30(Ki-1/Ber-H2) expressin in primary cutaneous large cell lymphomas of T-cell origin: A clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients. Am J Path 1989; 135(6): 1169-78.*
- 30) Piris M, Brown CD, Gatter KC, Mason DY. *CD30 expression in non-Hodgkin's lymphoma. Histopathology 1990; 17: 211-8.*
- 31) Perkins PL, Ross CW, Schnitzer B. *CD30-positive, anaplastic large-cell lymphomas that express CD15 but lack CD45. Arch pathol Lab Med 1992; 17: 211-8.*
- 31) Perkins PL, Ross CW, Schnitzer B. *CD30-positive, anaplastic large-cell lymphomas that express CD15 but lack CD45. Arch pathol Lab Med 1992; 116: 1192-6.*
- 32) Pileri S, Sabatti E, Tazzari PL, Gherlinzoni F, Zucchini L, Bigerna B, Leoncini L, Rosso R, Stein H, Falini B. *Hodgkin's disease: Update of findings. Haematologica 1991; 76(3): 175-82.*
- 33) Rosso R, Paulli M, Magrini U, Kindl S, Boveri E, Volpato G, Poggi S, Baglioni P, Pileri S. *Anaplastic large cell lymphoma, CD30/Ki-1 positive, expressing the CD15/Leu-M1 antigen: Immuno-histochemical and morphological relationships to Hodgkin's disease. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1990; 416(3): 229-35.*
-