

Classificação dos Linfomas Não-Hodgkin: Um Comentário

PROF. MICHEL JAMRA
da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Vários grupos, desde 1974 em diante, e como que simultaneamente se dedicaram intensamente ao assunto. Incorporaram muito dos conhecimentos de imunologia celular adquiridos na década de 70.

Gérard-Marchant divulgou os conceitos do grupo Kiel, de Lennert, já em 1974. Lukes e Collins (1974) consideraram as variedades diversas das células linfóides entendendo-as como constituintes do aparelho imunológico.

Dorfman (1974) e Bennett e cols. (1974), do British National Lymphoma Investigation Committee, limitaram-se à definição morfológica, através de termos os mais descritivos, dos vários tipos de linfoma, procurando colocá-los em categorias distintas. Ainda uma outra classificação foi introduzida (1976) por uma Comissão da Organização Mundial de Saúde, liderada por Mathé.

Tantas classificações rivais dos linfomas não-Hodgkin traduzem, na verdade, o crescimento dos conhecimentos na área da Oncologia Clínica que veio a se tornar verdadeira especialidade, hoje.

Criou-se a necessidade, na década de 80, de classificação que obtivesse o consenso geral e que fosse amplamente aceita. Haveria que considerar de modo justo a considerável contribuição de Rappaport nas décadas de 50-60. A contribuição de Rappaport apresentada pela primeira vez em 1956 e completada na edição do tomo do Armed Forces Institute of Pathology "Tumors of the hematopoietic system" em 1966 ultrapassou, de modo definitivo, a classificação tradicional dos linfomas não-Hodgkin em linfoma folicular, linfossarcoma e reticulossarcoma. Inúmeros estudos clínicos mostraram a adequação e a importância da

classificação de Rappaport, em especial o melhor prognóstico das formas nodulares quando comparadas às formas difusas. Com as contribuições da moderna imunologia celular perceberam-se as imprecisões terminológicas e conceituais da classificação de Rappaport. Alguns estudos mostraram a perturbante variabilidade entre observadores do mesmo material, se fossem usados os critérios de Rappaport. Os oncologistas clínicos, pragmáticos, simplificaram o assunto, situando os linfomas malignos tão somente como os de "histologia favorável" e "histologia desfavorável". Em 1976 a classificação de Rappaport, que se difundiu amplamente nas Américas e na Europa, sofreu ampla revisão (Nathwani e cols., 1976) com a introdução da entidade "linfoma maligno linfoblástico".

Entretanto, a classificação de Kiel obteve aceitação de

quase todos os centros europeus, enquanto a de Lukes e Collins se disseminava nos Estados Unidos da América.

Os clínicos passaram a exigir uma análise, em nível internacional, do assunto, que os esclarecesse e bem situasse os linfomas malignos não-Hodgkin.

O National Cancer Institute dos E.U.A. planejou, organizou e financiou encontros sucessivos dos autores das diversas classificações, assistidos por anátomo-patologistas não-comprometidos com nenhum grupo, encontros destinados a rever, em prazo curto, um grande número de casos não-tratados de numerosos e diferentes centros. Os dados clínicos de 1153 casos e os diagnósticos histopatológicos, feitos seguindo os critérios das seis classificações em uso atualmente, foram depositados numa central de computação e subsequente manipulação para avaliação e discussão.

O resultado foi a apresentação da "Working Formulation (WF)" dos linfomas não-Hodgkin para uso clínico, em 11 de janeiro de 1980, em Standord, California.

A WF, "Working Formulation", não é uma nova classificação. É um compromisso terminológico para a definição e designação de entidades diversas, com diferentes evoluções e andamentos clínicos, com diferentes prognósticos e respostas ao tratamento. A WF incorporou conceitos e termos que remontam às classificações de Lukes e Collins, de Dorfman, à do British National Investigation, e à de Rappaport.

A WF estabelece, como a classificação de Kiel, distintos graus de malignidade: baixa, intermédia e elevada. Dentro destes graus haveria dez diferentes estados anatomo-patológicos. O termo "folicular" foi preferido ao "nodular" para designar um padrão de

crescimento folicular. Os termos em itálico são obrigatórios para a definição de cada categoria, os outros são úteis, opcionais, não obrigatórios (Vide Tabela classificação WF).

"WORKING FORMULATION"

BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE

- A. *L.M. Linfocítico, célula pequena*
Leucemia linfóide crônica
L.M. Plasmocitóide
- B. *L.M. Folicular, predominantemente célula pequena "cleaved"*
Áreas difusas
Esclerose
- C. *L.M. Folicular misto, célula pequena "cleaved" e célula grande*
Áreas difusas
Esclerose

GRAU INTERMEDIÁRIO DE MALIGNIDADE

- D. *L.M. Folicular, predominantemente célula grande*
Áreas difusas
Esclerose
- E. *L.M. Difuso, célula pequena "cleaved"*
Esclerose
- F. *L.M. Difuso misto, célula pequena e célula grande*
Esclerose
Componente de células epitelióides
- G. *L.M. Difuso, célula grande*
"cleaved cell"
"non-cleaved cell"
Esclerose

ALTO GRAU DE MALIGNIDADE

- H. *L.M. Células grandes, imunoblástico*
Plasmocitóide
Células claras

Polimórfico
Componente de células epitelióides

- I. *L.M. Linfoblástico*
"convoluted cell"
"non-convoluted cell"
- J. *L.M. célula pequena "non-cleaved"*
Burkitt
Áreas foliculares

MISCELÂNEA

Linfomas compostos
Micoses fungóides
Linfoma histiocítico
Plasmocitoma extramedular
Não classificáveis
Outros

O grupo de Kiel, com Lennert e Rilke, analisou e criticou esta classificação WF no livro "Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas", Springer Verlag, 1981, previsto para publicação no Brasil, traduzido pelos doutores Jesus Carlos Machado e Irene Lorand.

A análise feita levou os autores acima mencionados a concluir que a "WF não pode ser recomendada aos patologistas". Seria uma "formulação" orientada para uso clínico e de características clínicas.

Os autores do livro acima indicado, no capítulo "A perspective of the Kiel classification in relation to other recent classifications of non-Hodgkin's lymphoma, with special reference to the Working Formulation" argumentam:

1. Um pré-requisito para o diagnóstico preciso dos linfomas malignos é o uso de cortes de boa qualidade, corados por diversas técnicas diferentes e complementares. O mais importante de tudo é a obtenção de coloração citológica boa, que pode ser aplicada em cortes, como também em "imprints" e esfregaços. A coloração pelo Giemsa satisfaz melhor esta necessidade. Ge-

ralmente a coloração pela hematoxilina-eosina não é adequada, não permitindo firmar, em muitos casos, um diagnóstico preciso. A WF foi baseada apenas na avaliação de cortes corados pela hematoxilina-eosina.

2. A WF foi elaborada largamente baseada em curvas de sobrevida, não se baseando num princípio consistente como a histo e a citogênese. Como resultado, entidades biológicas e morfológicas foram artificialmente divididas, enquanto outras entidades foram indevidamente agrupadas na WF. É desastroso, por exemplo, a WF dividir o linfoma folicular centroblástico-centrocítico em três categorias, com duas no grupo de baixo grau de malignidade e uma no grupo de malignidade intermediária. A junção da leucemia linfóide crônica (LLC) e do imunocitoma linfo-plasmocítico não considera devidamente as diferenças citológicas, biológicas e clínicas existentes entre estas duas entidades. A combinação de LLC-B e LLC-T num subgrupo também é imprópria devido às marcadas diferenças entre elas. O mesmo provavelmente se aplica à categoria (G) dos linfomas difusos não imunoblásticos, de células grandes e que incluem os subtipos "cleaved cell" e "non-cleaved cell" (Linfoma Maligno (LM) centroblástico-centrocítico, LM centrocítico e LM centro-blástico). Ainda que as curvas de sobrevida possam ser semelhantes, fazem-se necessárias investigações clínicas e imunológicas para provar se os dois subtipos são de natureza idêntica.

3. A nomenclatura usada na WF é não-sistemática e arbitrária. "cleaved cell" e

"non-cleaved cell" são termos inadequados para células do centro germinativo. O epíteto "cleaved" se refere ao núcleo e não à célula como um todo, sendo por isso insatisfatório como descrição da célula no seu conjunto. Mais inadequado ainda seria o termo "non-cleaved", baseado como é, na **ausência** de uma característica nuclear.

4. Se o termo "linfoma maligno" se aplica a todas as neoplasias de células linfóides, então, na WF faltam algumas poucas entidades como, por exemplo, a leucemia de células cabeludas e alguns tipos de neoplasias de células T. Não se pode simplesmente colocar estas neoplasias de células T na categoria de "células grandes, imunoblásticas" e chamá-las de subtipos de "células claras" ou "polimórfico" porque a maioria dos linfomas de células T ("periféricas") não são compostos essencialmente de células grandes, mas sim de linfócitos.

5. A natureza das células, T ou B, de linfomas dos grupos contendo variantes de células T e B (LM linfocítico, LM linfoblástico e LM imunoblástico) muitas vezes pode ser reconhecida pelo uso de métodos morfológicos, unicamente. Esta distinção entre células T e B é muito importante por causa das diferenças clínico-patológicas (exemplo: na localização extra-nodal e resposta à terapêutica) existentes entre os tipos T e B nesses grupos. Não existe, na WF, a possibilidade de fazer tal distinção.

6. A WF é um compromisso com muitas falhas. Não foi elaborada para substituir nenhuma das classificações existentes. **Sendo assim, quem usa a WF por razões práticas,**

deveria usar primeiramente a classificação que prefere, e continuar a aplicar o que há de mais novo na investigação dos linfomas.

Baseamo-nos no texto de Karl Lennert "Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas (based on the Kiel classification) in collaboration with H. Stein, translated by M. Soehring and A.G. Stansfeld, Springer Verlag, New York, 1981 para a elaboração do texto deste artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENNETT, M.H.; FARBER-BROWN, G.; HENRY, K. & JELLIFFE, A.M. — *Classification of non-Hodgkin's lymphomas*. Lancet, 2:405-406, 1974. (Letter to the Editor).
2. DORFMAN, R.F. — *Classification of non-Hodgkin's lymphomas* Lancet, 1:1295-1296, 1974. (Letter to the Editor).
3. GÉRARD-MARCHANT, R.; HAMLIN, I.; LENNERT, K.; RILKE, F.; STANSFELD, A.G. & VAN UNNIK, J.A.M. — *Classification of non-Hodgkin's lymphomas*. Lancet, 2:406-408, 1974. (Letter to the Editor).
4. LUKES, R.J. & COLLINS, R.D. — *A functional approach to the classification of malignant lymphoma*. Recent Results Cancer Res., 46:18-30, 1974a.
5. LUKES, R.J. & COLLINS, R.D. — *Immunologic characterization of human malignant lymphomas*. Cancer, 34:1488-1503, 1974b.
6. MATHE, G.; RAPPAPORT, H.; O'CONNOR, G.T. & TORLONI, H. — *Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues*. World Health Organization Geneva (International Histological Classification of Tumors, n.º 14). Geneva, Switzerland, 1976.
7. NATHWANI, B.N.; KIM, H. & RAPPAPORT, H. — *Malignant lymphoma, lymphoblastic*. Cancer, 38:964-983, 1976.
8. RAPPAPORT, H.; WINTER, W.J.; HICKS, E.B. — *Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases*. Cancer, 9:792-821, 1956.
9. RAPPAPORT, H. — *Tumors of the hematopoietic system*. Atlas of tumor pathology, Sect. 3, Fasc. 8 Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1966.