

---

# *Relatório do "Tutorial" \* sobre Linfomas Malignos*

---

Jesus Carlos Machado \*\*

## I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Conforme nosso Projeto e Coordenação, e patrocinado pela Divisão Nacional de Câncer (Ministério da Saúde), pela Fundação Centro de Pesquisas de Oncologia (Casa Civil do Governo do Estado de São Paulo) e pelo Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, realizou-se em São Paulo, de 26 a 28 de outubro de 1976, um "Tutorial" sobre Linfomas Malignos. Contou, ainda, a Reunião com a colaboração do Instituto Butantan e dos Departamentos de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente e da Faculdade de Medicina de Catanduva.

Os objetivos primordiais do "Tutorial", conforme aprovação do Dr. Paulo de Almeida Machado, Ministro da Saúde, foram: 1. Colocar um grupo de patologistas brasileiros, experientes em cancerologia, em contato direto com os problemas do diagnóstico histopatológico dos linfomas malignos Não-Hodgkin e Hodgkin; 2. Com a padronização obtida favorecer o tratamento dos pacientes, bem como proceder levantamentos estatísticos e epidemiológicos con-

fiáveis, para bem se conhecer a incidência dessa neoplasia em nosso país; 3. Concretizar a instituição de um Centro Nacional de Referência, para os Linfomas Malignos, com o sentido de padronizar, consultar e arquivar casos típicos e interessantes. Esse Centro permitirá formar e informar os patologistas brasileiros sobre esse tema.

## II. ORIGENS E MOTIVOS

Em 1958, a ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (O.M.S.) estabeleceu 23 Centros de Referência congregando Patologistas das mais variadas especialidades em diversos países, com a finalidade de elaborarem propostas de classificações para as neoplasias, a fim de propiciar facilidades de levantamentos estatísticos, comparações confiáveis de dados e padronização de tratamento.

---

\* Tutorial: A tradução mais adequada em língua portuguesa, a nosso ver, é a palavra treinamento.

\*\* Diretor da Divisão de Patologia do Instituto Butantan, Diretor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Catanduva e Colaborador do Centro de Referência da O.M.S. para classificação dos Linfomas e Leucemias.

Em 1961, a O.M.S. instituiu o "WHO International Reference Center for the Histological and Cytological Classification of Neoplastic Diseases of the Haematopoietic and Lymphoid Tissue" com sede em Villejuif (FRANCE), sob a direção do Prof. Dr. G. MATHÉ e contando com a colaboração até o final dos seus trabalhos dos Centros Colaboradores dirigidos pelos Drs. G.M. EDINGTON (Nigéria); R.R. ELLISON (U.S.A.); A.G. GALTON (Inglaterra); H.G. ERHARTZ (Berlin); W.F.H. JARRET (Escócia); J.C. MACHADO (Brasil); G.T. O'CONNOR (U.S.A.); H. RAPPAPORT (U.S.A.); H. TORLONI (WHO - Genebra); M.W. WINTROBE (U.S.A.). Em junho de 1976 o Comitê publicou a classificação.

Em 1968, quando da realização dos congressos Integrados de Cancerologia, realizados em São Paulo (sob a Presidência do Dr. A.C. Junqueira), tivemos oportunidade de Coordenar Mesa-Redonda sobre a Patologia geográfica dos Linfomas Malignos no Brasil. Convidamos na ocasião Patologistas de várias regiões do Brasil e solicitamos aos mesmos que apresentassem a incidência dessa neoplasia nos seus materiais. Os dados obtidos poderiam servir de subsídios para os trabalhos do Comitê da O.M.S., ao qual pertencíamos, e para se elaborar mapeamento da incidência dessa neoplasia em nosso país.

Ao examinarmos o material enviado pelos colegas, desde logo observamos a sua total inaproveitabilidade no concernente aos Linfomas Malignos Não Hodgkin, pela discrepância de dados e diferenças de conceituação. Assim, p.e., notamos uma exagerada incidência do tumor de Burkitt no Sul do país e sua ausência absoluta no Norte. Isso se devia, ora ao exagero de uns, ora à descrença de outros no diagnóstico. Só pudemos publicar os achados concernentes à Moléstia de Hodgkin, visto que o diagnós-

tico dessa afecção, na grande maioria dos casos, não traz grandes problemas. Já no que diz respeito à subtipagem desta, também não foi possível compararmos os resultados.

Compreendemos, imediatamente, que era necessário, antes de mais nada, amplo trabalho de padronização de conceitos e unificação da classificação por parte dos patologistas brasileiros, para que o levantamento pudesse ser realizado.

Em 1971, atendendo à solicitação da União Internacional Contra o Câncer e do "National Institute of Health" (Cancer Division) através dos Drs. Pelayo Correia e Gregory O'Connor, comparecemos em Bethesda (Maryland - USA), onde um grupo de Patologistas de vários países apresentou seus dados a respeito dos Linfomas Malignos em suas regiões. Na Reunião sentimos novamente a dificuldade que a não padronização dos diagnósticos dos Linfomas Malignos e inclusive da subtipagem da Moléstia de Hodgkin trouxe aos resultados e conclusões finais.

Sentíamos também, nessa época, já os primeiros efeitos que os novos conhecimentos adquiridos pela Imunologia produziam na conceituação dos Linfomas Malignos.

Trabalhos experimentais (hoje clássicos) trazendo novos conceitos, tanto fisiológicos como morfológicos da Resposta Imunitária e, principalmente, no que diz respeito aos "linfócitos" modificaram antigos conhecimentos. O Centro Germinativo hoje é repositário de "linfócitos transformados", oriundos dos linfócitos pequenos contrariamente ao que se supunha. A microscopia eletrônica, a citoquímica e histoquímica e as técnicas da imunofluorescência ajudaram decisivamente na tipagem, identificação e localização precisa dessas células. O conceito de

"linfócitos transformados" foi trazido à patologia.

A identificação também no homem de pelo menos duas variantes de resposta imunológica, como o demonstrado nas aves, a partir dos Linfócitos "T" e "B", trouxe também a necessidade de total adaptação desses conceitos aos Linfomas Malignos.

Hoje, sobre a classificação dos Linfomas Malignos, propostas conservadoras são firmemente suportadas, outras mais audaciosas são apresentadas, outras ainda carregadas da "ambição impaciente" de Greenstein, são apressadamente dadas à luz, e deste aparente emaranhado, às vezes, tratado jocosamente, sairá sem dúvida nenhuma a classificação mais adequada. Aquela que atendendo ao doente permita ao patologista, através dela, compreender fenômenos que ocorrem na resposta imunitária, e com ela colaborar com os imunologistas, no deslindamento da resposta imunitária, tal como os patologistas, no passado, deslindaram quais as células secretantes para os endocrinologistas, ao estudarem as neoplasias glandulares.

A partir de 1964, Lukes, Butler e Hicks apresentaram suas observações sobre os aspectos histopatológicos da **Moléstia de Hodgkin** propondo nova classificação, em substituição à clássica de Jackson e Parker. Esses trabalhos culminaram com a Classificação hoje conhecida como de Rye, cidade americana, onde foi elaborada por um Comité de "experts", com a colaboração de H. Rappaport e, principalmente, do próprio Lukes.

Apesar de bem estabelecidos os sub-tipos da Moléstia de Hodgkin, a nossa modesta experiência mostra que há ainda certas discrepâncias que justificam melhor análise por parte de um grupo de patologistas

como este, para que, com sua padronização os dados obtidos de levantamentos estatísticos possam ser comparáveis, ajustando-se às observações mais recentes propostas p.e. por Lukes, no "Tutorial" sobre Linfomas Malignos realizado em Agosto, em Genebra, e ao qual tivemos oportunidade de comparecer.

Se no campo dos Linfomas Malignos tipo Hodgkin, as conquistas morfológicas estão quase que sedimentadas, mas possibilitando, ainda, novas aberturas que já se vislumbram, nos Linfomas Malignos Não Hodgkin estamos no início de uma fase de maiores definições.

A grande contribuição de H. Rappaport, (1963), estabelecendo critérios morfológicos com grande aplicação na prática médica, tem sido hoje contestada por não se enquadrar objetivamente nas recentes conquistas imunológicas.

Dentre outros, K. LENNERT, (1975), na Alemanha, propõe nova tentativa de classificação dos Linfomas Não Hodgkin, tendo por suporte as bases fisiológicas da resposta imunitária.

Em 1975, após assistir ao "Tutorial" organizado pelo Prof. Dr. Karl Lennert, em Kiel (Alemanha), sobre os Linfomas Malignos Não Hodgkin, apresentamos Projeto de trabalho à D.N.C. e F.C.P.O. para que este professor viesse ao Brasil e realizasse "Tutorial" semelhante para um grupo selecionado de patologistas brasileiros. Complementando o "Tutorial", por sugestão da DNC, foi incluída uma apresentação também dos Linfomas Malignos tipo Hodgkin, sob nossa responsabilidade. Assim, de acordo com a D.N.C., o "Tutorial" teria finalidade mais ampla e atualizaria totalmente o grupo no estudo dos Linfomas Malignos, com benefícios que é desnecessário enfatizar.

### III. REUNIÃO

O "Tutorial" sobre Linfomas Malignos, realizado de 26 a 28 de outubro de 1976, no Instituto Brasileiro de Contrôlo do Câncer, constou de duas partes. Nos dias 26 e 27 (das 9 às 18 hs), o Prof. Dr. Karl Lennert, Diretor do Departamento de Anatomia Patológica da Universidade de Kiel (Alemanha Ocidental), ministrou informações preliminares sobre novos conceitos e sua proposta de Classificação para os Linfomas Não-Hodgkin. No dia 28 (das 8 às 16 hs), sob nossa responsabilidade, foi ministrada a padronização da subtipagem dos Linfomas Malignos tipo-Hodgkin.

Compareceram à Reunião, convidados pela Divisão Nacional de Câncer e indicados formalmente pelas entidades a que pertenciam, os seguintes patologistas do Brasil: 1. Alberto Nicolau Raick (Universidade de Brasília); 2. Antonio Luisi (Hospital A.C. Camargo—S.P.); 3. Carlos José Serapião (Hospital Estadual Jesus—R.J.); 4. Celso Pedro Tafuri (Faculdade de Medicina da U.F. Minas Gerais); 5. Edmundo Chapadeiro (Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro — M.G.); 6. Ely Chaves (Hospital Napoleão Laureano — Paraíba); 7. Francisco Roters (Faculdade de Medicina da U.F. da Bahia); 8. Irene G. Lorand (Faculdade de Medicina da Unicamp — Campinas—S.P.); 9. Lotário H. Roesch (Faculdade de Medicina—U.F. Rio Grande do Sul); 10. Maria Angela P.L. Marchevsky (Instituto de Hematologia — R.J.); 11. Flávio Cavallante (Faculdade de Medicina da U.S.P.); 12. Henrique Lenzi (Hospital das Forças Armadas — Brasília); 13. Oswaldo Gianotti Filho (Escola Paulista de Medicina — S.P.); 14. Ronaldo de Araújo (Faculdade de Medicina da U.F. Pará e Núcleo de Patologia Regional e Higiene do Pará).

### IV. METODOLOGIA

#### 1. LINFOMAS NÃO-HODGKIN (Prof. Dr. Karl Lennert)

Esta parte da reunião constou, inicialmente, de uma preleção do Prof. Dr. K. Lennert, sobre as novas aquisições dos Linfomas Malignos, tendo como suporte os novos conceitos da Resposta Imunitária. Apresentou as bases sobre as quais se firma sua nova proposta classificatória (quadro 1). A exposição foi acompanhada de diapositivos elucidativos sobre a morfologia dos elementos citológicos indispensáveis para a sub-tipagem das células, bem como de reações cito de histoquímicas indispensáveis. Chamou a atenção sobre a necessidade de se proceder, pelo menos, às colorações rotineiras de H.E.; P.A.S.; Giemsa e Reticulina para os diagnósticos. Em alguns casos, outras colorações citoquímicas são indispensáveis para o diagnóstico diferencial. Após a preleção cuidadosa, passou o Prof. Lennert a apresentar os 16 casos que trouxe, com laminário especial, para discussão e análise. Após exame prévio por parte dos patologistas presentes, tomou-se o diagnóstico anônimo de cada um, em papel à parte. Escreviam-se em uma lousa os diagnósticos oferecidos e o Prof. Lennert dava o seu diagnóstico e procedia ao diagnóstico diferencial. Essa discussão mostrou-se excepcionalmente proveitosa e o tipo de reunião, contando só com patologistas experientes e em ambiente adequado, permitiu um diálogo franco e proveitoso entre os presentes, com reais benefícios. Um microscópio de dupla observação e mesmo consultas nos próprios microscópios favoreceram dirimir-se dúvidas. O laminário foi posteriormente doado aos presentes à reunião pelo Prof. Dr. K. Lennert.

## 2. LINFOMAS TIPO HODGKIN — (Prof. Dr. J.C. Machado)

Após prévia apresentação de alguns problemas sobre o diagnóstico e subtipagem da Moléstia de Hodgkin (trabalho inserto à parte neste número), insistindo-se sobre alguns aspectos como o diagnóstico diferencial, sobre a insistência de Lukes e Butler para que se utilize a classificação original em 6 subtipos e não a de Rye em somente 4, e sobre a chamada fase celular da forma Esclero-Nodular, o que possivelmente justificaria diferenças de incidência, foram distribuídas 18 lâminas para a subtipagem entre os presentes. Os resultados serviram para se apreciar as divergências de conceitos e aproximar-se uma padronização para obtenção de dados uniformes em trabalhos posteriores.

## V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### a) LINFOMAS NÃO-HODGKIN

Analisando os resultados da leitura dos 16 casos trazidos pelo Dr. Lennert para a reunião, observamos que houve plena facilidade de diagnóstico por parte dos patologistas em alguns tipos e dificuldade em outros. Assim vejamos:

1. L.M. de baixo Grau de Malignidade
  1. Linfoplasmocitoides (Imunocitomas) (77%)
  2. Centrostomas (Centroclítico; Centrostático-Centroclítico) (61% e 70%)
  3. Leucemia Linfática Crônica (30%)
  4. Linfoma da Zona T (54%)
2. L.M. de alto Grau de Malignidade
  1. Centrostático (84%)
  2. Imunoblastossarcoma (92%)
  3. Linfoblástico (Burkitt) (84%)

Outros quadros histológicos se mostraram de interpretação histopatológica mais difí-

cil, tais como os L.M. de alto grau de malignidade tipo linfoblástico à exceção do Burkitt. Também podemos colocar nesse conjunto a Mucose Fungoide, Leucemia Mieloide Aguda, e Mononucleose.

O Carcinoma linfo-epitelial (Linfopitelioma) e a Linfadenopatia Imunoblástica foram relativamente bem identificados.

Podemos inferir que realmente é possível, em um treinamento dessa ordem, demonstrar que os conceitos de Centrostomas e Imunocitomas são logo e facilmente absorvidos pelos patologistas, que prontamente passam a identificar no seu material tais tumores. Para futuros estudos esta análise é importante.

Já outras formas dos linfomas Não-Hodgkin exigem melhor conhecimento morfológico, com treinamento adequado e, o que é importante, lastreado em lâminas histológicas realizadas com grande apuro técnico. Esse aspecto é extremamente importante.

### b. LINFOMAS TIPO HODGKIN

Os resultados encontrados, nas 18 lâminas distribuídas, permitem observar, no que se refere à forma Esclero-Nodular (EN) clássica, com fibrose importante ou mesmo incipiente, que não há discrepâncias significativas entre os patologistas, variando a concordância de 80 a 85%. Já na chamada fase-celular da EN, ou aquela em que apresenta somente focos de células em lacuna, a concordância desce a 15 ou 25%. Portanto, novos estudos em conjunto devem ser realizados nesse sentido. Quanto à forma de Depleção Linfocitária (D.L.), houve concordância em 60% e quanto à Predominância Linfocitária (P.L.), de 40 a 50%. A Celularidade Mista mostrou também variações de 40 a 65%.

Podemos inferir desses resultados que, não obstante a Moléstia de Hodgkin apresentar poucos problemas de diagnóstico diferencial, (falso positivo 6.8%), no que diz respeito à subtipagem, apesar das publicações numerosas que existem, necessita de um trabalho de padronização mais eficiente, para obtermos estatísticas confiáveis e comparáveis. (Ver trabalho adiante publicado).

## VI. CONCLUSÕES

Podemos concluir do "Tutorial" realizado, pelo que foi observado durante as reuniões e da análise feita pelos participantes que:

1. A Reunião, do modo como foi programada, foi altamente satisfatória, atingindo plenamente seus objetivos;
2. Os ministradores do "Tutorial" foram objetivos, mostraram material de alto padrão, laminário e diapositivos bem elucidativos e as palestras foram concisas e precisas;
3. A alta qualificação dos patologistas convidados foi indispensável para que fosse mantido na Reunião um alto padrão de diagnóstico, análise e discussão.
4. O número de participantes foi adequado, permitindo haver perguntas e analisar os vários quadros histológicos com calma e objetividade.
5. O local da Reunião foi amplamente favorável, proporcionando todas as facilidades

aos participantes, desde microscópios binoculares e de dupla observação, microprojeção e projeção de diapositivos, até amparo de secretaria e biblioteca especializada.

6. O local favoreceu ainda a intimidade da Reunião, facilitando os debates que se desenvolveram sem timidez, e tornando-a, a nosso ver, altamente proveitosa sob todos os aspectos devendo ser tomada como exemplo para reuniões futuras.

## VII. FUTURIDADE

Ao final da Reunião, os patologistas brasileiros presentes elaboraram um documento contendo RECOMENDAÇÕES à Divisão Nacional de Câncer e à Fundação Centro de Pesquisas de Oncologia, patrocinadoras do projeto, acentuando:

1. Que seja criada uma Comissão Nacional (Centro de Referência) para estudo e classificação dos Linfomas, sob os auspícios da Divisão Nacional de Câncer e sob a Coordenação do Dr. Jesus Carlos Machado;
2. Que os membros do presente "Tutorial" sejam aproveitados como coordenadores de centros colaboradores regionais;
3. Que sejam promovidas reuniões periódicas dos Coordenadores para estudo e avaliação da Classificação dos Linfomas, conforme foi proposto no presente "Tutorial" (São Paulo, 25 de outubro de 1976).