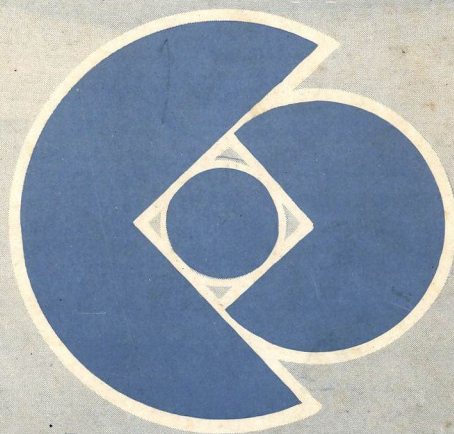


Ex. 1

revista brasileira de cancerologia



NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

Nº 4/78

Nº 4/78

ESTE NÚMERO ENCERRA O VOLUME 28

R
EX 1

PRESIDENTE DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL:

– Gen. Ernesto Geisel

MINISTÉRIO DA SAÚDE

– Ministro: Dr. Paulo de Almeida Machado

SECRETARIA-GERAL

– Secretário: Dr. José Carlos Seixas

SECRETARIA NACIONAL DE PROGRAMAS ESPECIAIS DE SAÚDE

– Secretário: Dr. Humberto Torloni

DIVISÃO NACIONAL DE DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS

– Diretor: Dr. Alberto Coutinho Filho



Este número da **Revista Brasileira de Cancerologia**, por motivos de ordem administrativa, encerra o volume 28, não havendo, portanto, a publicação dos números 5 e 6 referentes aos meses de setembro/outubro e novembro/dezembro de 1978.

Revista Brasileira de Cancerologia

Vol. 28 – Nº 04, Julho/Agosto, 1978.

Fundadores:

Alberto Lima de Moraes Coutinho
Jorge Sampaio de Marsillac Motta
Mario Kroeff
Moacyr Santos-Silva
Sergio Lima de Barros Azevedo

Diretor da Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas

Alberto Coutinho Filho

Corpo Editorial:

Adair Eiras de Araújo – RJ
Adelino José Pereira – SP
Adonis R. L. de Carvalho – PE
Alipio Augusto Camelo – RJ
Antonio Carlos C. Junqueira – SP
Antonio de Oliveira Lima – RJ
Antonio Pedro Mirra – SP
Antonio Pinto Vieira – RJ
Ary Frauzino Pereira – RJ
Ataliba Macieira Bellizzi – RJ
Bertholdo Kruse G. de Arruda – DF
Carlos José Serapião – RJ
Celso Werneck Ribeiro – RJ
Dirceu Martins Vizeu – SP
Djalma de Oliveira – PE
Edmundo Pinto da Fonseca – SP
Geraldo Mattos de Sá – RJ
Hans Heinrich Japp – SC

Hiram Silveira Lucas – RJ
Hugo Caire Farias – RJ
Humberto Torloni – DF
Ivo Carlos Roesler – PE
João Sampaio Júnior – SP
José Aristodemo Pinotti – SP
José Barbosa – SP
José Caetano Cançado – MG
José Ramos Júnior – SP
Josias de Andrade Sobrinho – SP
Luiz Carlos Calmon Teixeira – BA
Mathias O. Rôxo Nobre – SP
Mercês Pontes Cunha – PE
Nísio Marcondes Fonseca – RJ
Romero Bezerra Barbosa – DF
Walter Affonso Carvalho – BA
Walter Corrêa de Souza – RJ

Editores-assistentes:

Romero Bezerra Barbosa
Hebe Quezado de Magalhães

Revisora:

Dra. Corina Desirée da Costa Braga

Representantes:

Associações Nacionais de Controle do Câncer
Universidades e Faculdades de Medicina e Odontologia
Secretarias de Saúde dos Estados
Instituições Médicas Públicas e Privadas

NÃO PODE SER EMPRÉSTADO

A
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
é o órgão oficial da
DIVISÃO NACIONAL DE DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS

Publicação bimestral de distribuição gratuita às instituições médicas do País e do estrangeiro e aos médicos em geral, de acordo com o critério da Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas.

Solicita-se permuta com Revistas Médicas

Published bimontly and distributed free of cost to the medical doctors and institutions in Brazil and abroad in accordance with the established policy of National Cancer Division, Ministry of Health.

Exchange is requested

ENDEREÇO/ADDRESS:

DIVISÃO NACIONAL DE DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS
MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

End.: Praça da Cruz Vermelha, 23
Tels.: (021) 231.41.10
232.9604

20.000 RIO DE JANEIRO – RJ
BRASIL

Índice/Contents

<i>EORTC-CNRS – COLÓQUIO INTERNACIONAL SOBRE NEOPLASMAS LINFÓIDES/EORTC-CNRS – INTERNATIONAL COLLOQUIUM ON LYMPHOID NEOPLASMS</i> G. T. O'Conor L. Sobin	7
<i>OCORRÊNCIA DOS LINFOMAS MALIGNOS NÃO HODGKIN SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE LENNERT (KIEL) EM SÃO PAULO-BRASIL / DISTRIBUTION OF NON HODGKINS MALIGNANT LYMPHOMAS (LENNERT'S CLASSIFICATION) IN S. PAULO-BRASIL.</i> Jesus C. Machado T. Leimig M. L. Sales Rodrigues	11
<i>INTEGRAÇÃO DE DADOS ATUAIS DOS LINFOSSARCOMAS NA CLASSIFICAÇÃO DA OMS. SEU VALOR PARA PREVISÃO DO PROGNÓSTICO E ADAPTAÇÃO DA TERAPÊUTICA DO PROGNÓSTICO / INTEGRATION OF MODERN DATA IN WHO CATEGORISATION OF LYMPHOSARCOMAS ITS VALUE FOR PROGNOSIS PREDICTION AND THERAPEUTIC ADAPTATION TO PROGNOSIS.</i> G. Mathé	19
<i>A DOENÇA DE HODGKIN NO RIO GRANDE DO SUL – CLASSIFICAÇÃO E INCIDÊNCIA / CLASSIFICATION AND INCIDENCE OF HODGKIN'S DISEASE IN THE STATE OF RIO GRANDE DO SUL – BRAZIL.</i> L. H. Roesch C. T. S. Cerski E. P. Serafini	33
<i>ENSINO DA CITOTECNOLOGIA / TRAINING IN CITOTECHNOLOGY</i> Mercês P. Cunha	41
<i>VERIFICAÇÃO DAS CURVAS DE ISODOSE DE UMA UNIDADE DE COBALTO "ELDORADO 78" / EVALUATION OF ISODOSE CURVES IN A "ELDORADO 78" COBALT UNIT.</i> Antonio Carlos Alexandre Cláudio Hissao Sibata Carlos Eduardo de Almeida	47
<i>DIFERENCIAÇÃO CELULAR – UM PROBLEMA EM ONCOLOGIA / CELLULAR DIFFERENTIATION – A PROBLEM IN ONCOLOGY.</i> A. M. Silvany Filho	61
<i>NOTICIÁRIO / NEWS</i>	75
<i>NORMAS PARA COLABORADORES / INFORMATION FOR AUTHORS</i>	77

Esta Revista está indexada na Bibliografia Brasileira de Medicina do Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia – IBICT.

Informamos aos A. A. que os resumos de seus trabalhos publicados nesta Revista serão incorporados ao Banco Internacional de Dados de Pesquisa em Câncer – BIDPC.

Este sistema faz parte do Programa Latino-Americano de Informação sobre Pesquisas em Câncer (LACRIP) e funciona segundo Convênio DNC–MS/OPAS–BIREME.

Os trabalhos publicados expressam exclusivamente a opinião de seus autores e não refletem necessariamente a opinião da Revista Brasileira de Cancerologia ou da Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas.

*EORTC – CNRS – Colóquio Internacional sobre Neoplasmas Linfóides. **

(Paris, Junho 23-25, 1977)
G. T. O'Connor e L. Sobin

O'CONNOR, G. T. EORTC – CNRS – Colóquio Internacional sobre Neoplasmas Linfóides. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (4) : 7-9 – Julho/Agosto, 1978.

(Instituto Nacional de Saúde, Bethesda, Maryland 20014, U.S.A. e Unidade de Câncer, Organização Mundial da Saúde, 1211, Genebra, SUIÇA).

A morfologia continua sendo a base principal para a identificação dos linfomas "Não Hodgkin". Embora os marcadores imunológicos forneçam informação relativa a função, a qual pode na verdade ser outra base lógica para a classificação, podemos aceitar que o diagnóstico inicial, o rigor na estimativa da extensão da moléstia, e a determinação do prognóstico são todos dependentes da avaliação das características histológicas e citológicas.

A despeito do que pareça ser uma controvérsia contínua e não solucionável na classificação dos Linfomas Malignos, pode-se acentuar que isso é principalmente um problema de terminologia. Há, de fato, hoje mais concordância que discordância. Progressos significativos foram feitos e há marcável entendimento no reconhecimento e caracterização de importantes entidades patológicas dentro desse grupo de Neoplasmas. Se a história natural dessa determinada entidade patológica é apreciada, os ter-

mos atuais assumem menos importância, assim como o método de classificação, seja ele de acordo com o padrão arquitetural, com o tipo de célula, comportamento ou função.

Nodularidade é agora geralmente aceita como uma indicação de um tumor originado de centros germinativos e este padrão arquitetural tem considerável significado prognóstico. Tumores do mesmo tipo de célula, baseados em critério morfológico também podem ser difusos, mas usualmente têm um comportamento mais maligno. Tumores Linfoblásticos com ou sem núcleos "convoluted" são identificados em um grupo separado e o termo imunoblástico foi largamente adotado como o descrito para aqueles tumores compostos de células gran-

* Traduzido por: J. C. MACHADO e M. L. SALES RODRIGUES (COMISSÃO NACIONAL DE LINFOMAS MALIGNOS DA DINECRODE E INST. BUTANTAN).

des com citoplasma profundamente basófilo (pironinofílico) e acredita-se serem derivados de Linfócitos transformados B ou T pelos estímulos antigênicos. Além disso, está agora aceito que muitos tumores antigamente designados como Linfomas histiocíticos ou Sarcomas de células reticulares são, de fato, neoplasias de grandes células linfóides. É sugerido que os termos mais antigos podem ser eliminados e tais tumores devem ser designados de acordo com os termos apropriados dentro das séries Linfóides. Reticulosarcoma foi proposto na Classificação Internacional da OMS (4) referindo-se àqueles tumores relativamente raros compostos de células grandes, as quais não podem ser identificadas como de origem linfóide e que por certas características citológicas e aspecto citoquímico podem ser derivadas das células dendríticas ou de outros elementos da trama reticuloendotelial de suporte.

Embora haja agora um razoável entendimento sobre os conceitos, o excesso de termos para as mesmas entidades entre os Linfomas Não Hodgkin e o seu arranjo em numerosas classificações infelizmente continua a causar um grande grau de consternação e frustração. É, portanto, importante e talvez agora seja a hora oportuna para tentar encontrar termos comuns aceitáveis de maneira a diminuir a confusão que de certa maneira impede estudos clínicos. Uma alternativa é um glossário de termos comuns ou uma tabela de conversão que permita "traduzir" e facilite as comparações internacionais.

A tabela fornece os termos equivalentes da classificação Internacional Histológica de Tumores OMS (4) na qual cada entidade é definida e ilustrada. Acredita-se que esta tabela seja uma representação razoável dos princípios e conceitos que têm sido publicados e que foram apresentados no colóquio.

BIBLIOGRAFIA

1. BENNETT M. H., FARRER-BROWN G., HENRY, K. & JELIFFE A. M.: Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*, 1974, ii 405.
2. GÉRARD-MARCHAND R., HAMLIN I., LERNERT, K., RILKE, F., STANSFELD A. G. & VAN UNIK J. A. M.: Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*, 1974, ii 406.
3. LUKES R. J. & COLLINS R. D.: Immunological characterization of human malignant lymphomas, *Cancer*, 1974, 34, 1488.
4. MATHÉ G., RAPPAPORT H., O'CONNOR G. T. & TORLONI, H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. Geneva. WHO International histological Classification of Tumours. No 14, 1976.
5. RAPPAPORT H.: Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology, sect. 3, fascicle 8. Washington, D. C. Armed Forces Institute of Pathology, 1966.

NEOPLASIAS LINFÓIDES
TABELA
LISTA COMPARATIVA DE TERMOS PARA OS LINFOMAS "NÃO-HODGKIN"

OMS (4)	RAPPAPORT (5)	KIEL (2)	GRUPO DE ESTUDO BRITÂNICO DE LINFOMAS (1)	E.U.A. - LUKES E COLLINS (3)
1. Linfossarcoma Nodular prolinfocítico "fendido" ou células "não fendidas"	Linfoma Maligno, Nodular Linfocítico, bem diferenciado Linfocítico misto, pobremente diferenciado histiocítico	Linfoma Folicular Centroblástico - Centrocítico	Linfoma Folicular célula do folículo pequena mista grande	E.U.A. - LUKES E COLLINS (3) célula do centro folicular, célula folicular "fendida" células "não fendidas" {cél. pequena } {cél. grande
2. Linfossarcoma Difuso (a) Linfocítico (b) Linfoplasmacítico (c) Prolinfocítico "fendidos" ou células "não fendidas" (d) Linfoblástico "cerebriforme" "não cerebriforme" (e) Imunoblástico (f) Tumor de Burkitt	Linfoma Maligno, Difuso Linfocítico bem diferenciado Linfocítico com aspecto pasmacitoidé Linfocítico, pobremente diferenciado célula mista Linfoblástico "cerebriforme" "não cerebriforme" Imunoblástico Tipo de Burkitt	Linfoma Difuso Linfocítico Linfoplasmacitoidé (Imunocítico) Centrocítico Centroblástico - Centrocítico Centroblástico Linfoblástico "cerebriforme" "não cerebriforme" Imunoblástico Tipo de Burkitt	Linfoma Difuso Linfocítico, bem diferenciado Linfocítico, diferenciação intermedária (cél. pequena do folículo) Misto de cél. linfóide pequena e célula grande indiferenciada, célula grande indiferenciada linfocítico pobremente diferenciado cél. grande indiferenciada cél. grande indiferenciada	Linfócito pequeno Linfócito plasmacitoidé célula do centro folicular, difuso "fendida" células "não fendidas" {cél. pequena } {cél. grande } Linfócito "cerebriforme" Sarcoma Imunoblástico cél. do centro folicular cél. pequena "não fendida"
3. Reticulosarcoma	Histiocítico	Reticulosarcoma*	Histiocítico verdadeiro	Histiocítico

N.T. fendido = "cleaved"
- cerebriforme = "convoluted"

G.T. O'CONNOR e L. H. SOBIN

Ocorrência dos Linfomas Malignos não Hodgkin Segundo a Classificação de Lennert (Kiel) em São Paulo – Brasil

J. C. Machado
T. Leimig
M. L. Sales Rodrigues

MACHADO, J. C. Ocorrência dos Linfomas Malignos não Hodgkin Segundo a Classificação de Lennert (Kiel) em São Paulo – Brasil. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (4) : 11-17 – Julho/Agosto, 1978.

Centro de estudos de Linfomas I. Butantan – Serviço de Anatomia Patológica Hospital A. C. Camargo (FAP)
COMISSÃO NACIONAL DE ESTUDOS DOS LINFOMAS MALIGNOS

RESUMO

Os A. A. relatam a distribuição dos subtipos de L. M. não Hodgkin em 71 casos do Hospital A. C. Camargo de São Paulo (Brasil), segundo a classificação de K. Lennert (Kiel). Os achados corresponderam àqueles encontrados por Lennert, à exceção das Leucemias Linfáticas Crônicas, onde foi menor (8,1% contra 20,3%). Os L. M. N. H. tipo B correspondem a mais de 50% dos mesmos. Os Centroblastomas quase se equivaleram (37,7% por 30,8%) bem como os Imunocitomas (18,0% por 16,5%) e Imunoblastossarcomas 13,1% por 12,4%). Concluem os A. A. que a distribuição dos L. M. não Hodgkin no seu material corresponde ao padrão encontrado por Lennert na Alemanha.

INTRODUÇÃO

Sobre a ocorrência dos Linfomas Malignos Não Hodgkin (L.M.N.H.) em São Paulo, temos aquela apresentada por um dos A.A. (J. C. Machado e col.) em Reunião da U.I.C.C. e do N.Y.H. realizada em Washington, 1971 (6).

A distribuição da ocorrência dos Linfomas Malignos em geral, segundo a classificação de Rappaport (10), acrescida do Tumor de Burkitt, de acordo com P. Corrêa e G. T. O'Conor (2) pode ser subdividida em 5 grupos de Países: 1. Países tropicais com proporções epidêmicas de Tumor de Burkitt; 2. Países tropicais onde o Linfoma de Burkitt não é excessivo com alta proporção de Moléstia de Hodgkin em criança e baixa proporção em adultos jovens; 3. Paí-

ses tropicais e subtropicais com quadro do segundo grupo mas com alta proporção adicional de Moléstia de Hodgkin em adulto jovem e alta freqüência do subtipo esclerose-nodular; 4. Sociedades afluentes com baixa incidência de Moléstia de Hodgkin em crianças e predominância da forma esclerose nodular e freqüente múltiplo; 5. Países orientais com baixa freqüência de Moléstia de Hodgkin e alta freqüência de Sarcoma de células reticulares. J. C. Machado e col. (6) mostraram que a ocorrência dos L. M. em geral em São Paulo corresponde ao grupo 2 de P. Corrêa e G.T.O'Conor,

Trabalho realizado com auxílio do FEDIB do Instituto Butantan.

enquanto que para os L.M.N.H. ela obedece mais ao padrão europeu-americano que ao Africano.

Os novos conhecimentos oferecidos à Patologia pelos estudiosos da Resposta Imunitária, bem como aqueles realizados por vários outros pesquisadores como p.e. K. Lennert (4), G. Mathé (8), Lukes (5), R. Gérard-Marchand (3), Bennet (1), ocasionaram novas propostas de classificações dos L. M. Não Hodgkin que aparentemente confundiram não só o médico clínico, mas também os próprios patologistas.

É certo que trabalhos recentes como o de G. T. O'Connor e Sobin (9) procuram proporcionar aos clínicos e aos patologistas uma verdadeira tábua de conversão onde os termos utilizados pelos diversos autores são correlacionados, facilitando trabalhos de comparabilidade terapêutica e incidencial.

Mas, apesar dessas "tabelas de conversão" existentes, a comparação incidencial tem que ser refeita, não só porque novos conceitos foram adicionados como os de Linfocitomas linfoplasmocitóides (imunocitomas) ou Imunoblastossarcomas, mas também por que há hoje consenso unânime em que os assim chamados Reticulossarcomas ou Histioblastossarcomas praticamente consistem pequeno número de tumores e cujo conceito, segundo Lennert, deve, mesmo, ser refeito. Mesmo H. Rappaport aceita tal critério, apesar de ainda ser ardente defensor da existência freqüente dos histioblastossarcomas.

Assim, é imperioso que os patologistas revejam seu material procurando reclassificar os LMNH segundo esses novos conceitos, para se poder melhor compará-los com outras estatísticas.

Desta forma, procuramos revisar 169 ca-

sos de L.M.N.H. dos arquivos do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente de São Paulo, procurando classificá-los segundo o proposto por K. Lennert (Kiel) (4). Apesar de possuímos experiência na classificação da Organização Mundial da Saúde, elaborada sob coordenação de G. Mathé (8) desde que um dos A.A. (J. C. Machado) participou do grupo de colaboradores, preferimos fazê-la pela de Lennert, devido ao fato de que alguns conceitos desse autor (como p.e. Imunocitomas, Centroblastossarcomas) são por vezes práticos e de fácil compreensão por parte do patologista como também observou um dos A.A. (J. C. Machado), por ocasião de seus trabalhos junto à Comissão Nacional de Linfomas Malignos da Divisão Nacional de Câncer do Ministério da Saúde do Brasil (7).

Os resultados dessa revisão de casos são aqui apresentados e analisados.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram relacionados 165 casos de Linfomas Malignos Não Hodgkin, retroagindo a partir de junho de 1978, dos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente. O material constava de casos encaminhados ou para simples revisão ou para diagnóstico com finalidade terapêutica. Desde logo, 39 deles foram excluídos por problemas de ordem técnica na qualidade do material enviado. Dos restantes, 55 foram também desprezados pela dúvida de diagnóstico ensejada. Muitos deles necessitariam, para diagnóstico definitivo, de estudos cuidadosos, com novas preparações ou colorações especiais nem sempre disponíveis.

Selecionamos, finalmente, 71 casos com preparações adequadas e que permitiram uma tentativa de classificação mais elaborada. As preparações foram quase sempre examinadas em H. E., P. A. S., impregnação argêntica e Giemsa. A revisão foi feita inicialmente sem a história clínica. Somente quando a revisão terminou e os diagnósticos foram agrupados para análise é que as histórias clínicas foram confrontadas.

RESULTADOS

Os achados estão espessos na tabela 1, onde verificamos que as neoplasias foliculares ou difusas originárias ou que imitam os Centros Germinativos constituem cerca de 37,7% delas, sendo portanto o grupo mais freqüente. Em seguida, aparece como mais freqüente o grupo dos Imunocitomas (18,08%), seguindo-se os L. Linfocíticos com a Leucemia Linfática Crônica e Micosse Fungóide (10,5%). O grupo Linfoblástico ocorreu em 14,7%. Dez casos não puderam ser classificados, o que corresponde a 16,3% do total de casos selecionados. O percentual dos casos foi realizado somente com os casos diagnosticados para poder ser comparável com a estatística de K. Lennert (4), inserta na tabela 2.

DISCUSSÃO

Podemos, de certa forma, agrupar os Linfomas Malignos Não Hodgkin para melhor compreensão da sua distribuição segundo a classificação de K. Lennert. Assim, o primeiro grupo corresponde a tumores cujas células imitam aquelas dos Centros Germinativos (Centroblastomas). Outro poderá ser constituído por aqueles chamados de

Imunocitomas e ligados às afecções linfoproliferativas com características clínico-patológicas peculiares.

QUADRO 1

L.M.N.H. — Tipo B

Somente com Histopatologia	
Imunoblastossarcomas "B" (B e T = 13,1%)	Centroblastomas (37,7%)
	Imunocitomas (18,0%)

OBS.: A esses, outros poderão ser adicionados, caso métodos de tipagem celular sejam também utilizados para os outros subtipos.

Pelo quadro 1, observamos que as neoplasias seguramente de linhagem linfocitária B, constituem em nosso meio 55,7% dos L.M.N.H., acrescidos ainda dos Imunoblastossarcomas tipo B, de identificação histológica ainda controversa, mas que quase que certamente constituem boa parte dos 13,1%. Na tabela 2, de K. Lennert, observamos que o mesmo grupo de tumores constitui cerca de 48,6%, acrescidos da percentagem de Imunoblastossarcomas tipo B, incluídos nos seus 15,5%.

A distribuição desse grupo de neoplasias dos L.M.N.H. em nosso material corresponde estatisticamente aos achados de K. Lennert, como sendo o mais freqüente.

No que diz respeito ao Grupo dos tumores linfocitários mais diferenciados, enquanto K. Lennert encontrou em seu material 22,1%, nós somente encontramos 16,3%. A queda diz respeito ao menor número de Leucemias Linfáticas Crônicas. Por outro lado, possuímos em nosso material maior número de casos de Micosse Fungóide.

TABELA 1

FAP – IB e MS (CEL-CNLM)
 Incidência Percentual dos Linfomas Não Hodgkin segundo a classificação
 de Lennert (Kiel) – Série de 71 casos –

I. L.M. BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE

L.M. Linfocítico		Total	%
L.L. Cr.	5		
Micose Fungóide	5	10	16.3
L.M. Imunocitomas			
Linfoplasmocíticos	9		
Plasmocíticos	2	11	18.0
L.M. Centroblastomas			
Centrocítico	6		
Centroblast. Centrocítico	15		

II. L.M. ALTO GRAU DE MALIGNIDADE

Centroblástico	2	23	37.7
L.M. Linfoblástico			
Burkitt	5		
Cerebriforme*	1		
Não classificados	3	9	14.7
L.M. Imunoblástico	8	8	13.1
		Total	61

NÃO CLASSIFICADOS

10

16.3

* "convoluted"

OBS.: Leucemias (outras) – 4

Linfoadenopatia angio-imunoblástica – 4

TABELA 2

Linfomas Malignos Classificação Kiel
(Karl Lennert)

DIAGNÓSTICO	N	%
L.M. Linfocítico	191	22.1
CLL	176	20.4
HCL ?	3	0.4
L.M. Síndrome de Sézary	12	1.4
L.M. Linfoplasmocitóide (imunoc)	136	15.7
L.M. Plasmocítico (plasmocitoma)	7	0.8
L.M. Centrocítico	72	8.3
L.M. Centroblastico-Centrocítico	184	21.3
L.M. Centroblastico	10	1.2
Primário	7	0.8
Secundário	3	0.3
L.M. Linfoblástico	107	12.4
Tipo Burkitt	6	0.7
"Convolutad"	7	0.8
Inclassificados	94	10.9
L.M. Imunoblástico	134	15.5
Células Epitelióides		
Linfogranulomatose (Linfoepitelióide)	23	2.7
NÃO CLASSIFICADOS	150	
Total:	864(+150)	

Quanto aos linfoblásticos (Burkitt, cerebriformes e inclassificados) encontramos 14,7%, enquanto no material de K. Lennert a incidência é de 12,4%.

Podemos, pelos nossos achados, concluir que a distribuição dos Linfomas Não Hodgkin em nosso material corresponde em grande parte ao encontrado por K. Lennert utilizando-se os mesmos critérios de classificação. Assim, o número de L.M.N.H. tipo B corresponde a mais de 50% dos mesmos. A diferença reside essencialmente no grupo dos tumores linfocitários de baixo grau de malignidade (L. L. Crônica, Síndrome de Sézary, Micose Fungóide), onde encontramos menor número de L. L. Crônica, sendo sugestivo em nosso material o número de casos de Micose Fungóide.

Esses achados corroboram trabalho anterior de um dos A.A. (J. C. Machado) onde inferiu-se que os L. M. em geral no Brasil têm distribuição semelhante ao padrão europeu.

SUMMARY

The A.A. present the distribution of the sub-types of the non Hodgkin Malignant Lymphomas (N.H.M.L.) in 71 cases from the Pathology Department of The A. C. Camargo Hospital (São Paulo — Brasil), according with Lennert's (Kiel) classification. Their data are similar with those of Lennert with the exception of L.L.C. (8.1% instead of 20,3%). The N.H.M.L. type B exists in more than 50% of all types. The centroblastomas have almost the same percentage (37% — 30.8%) like the Imunocitomas (18.0% — 16.5%) and Imunoblastosarcomas (13.1% — 12.4%).

The A.A. say that the pattern of the

Non Hodgkin Lymphoma in São Paulo — Brasil is similar with the european pattern.

BIBLIOGRAFIA

1. BENNETT, M. H.; FARRER-BROWN, G., HENRY, K. & JELIFFE, A. M.: Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*, ii, 405 (1974).
2. CORRÊA, P., O'CONNOR, G. T.: Geographic Pathology of reticular Tumors: Summary of survey from the Geografic Pathology Committee of the International Union Against Cancer. *J. N. Cancer Inst.* 50: 1609-1617, 1973.
3. GÉRARD-MARCHAND, R., HAMLIN, I., LENNERT, K., RILKE, F., STANSFELD, A. G. & van UNNIK, J. A. M.: Classification of non Hodgkin lymphomas. *Lancet*, ii, 406, 1974.
4. LENNERT, K.: Classificação e morfologia dos Linfomas Não Hodgkin. *Rev. Bras. Cancero-logia* 4 : 18 — 38, 1977.
5. LUKES, R. J. & COLLINS, R. D.: Immunological characterization of Human malignant lymphomas. *Cancer*, 34 : 1488, 1974.
6. MACHADO, J.C., JAMRA, M., OKUYAMA, M. H., e MARIGO, C.: Lymphoreticular Tumors in São Paulo, Brazil. *J. N. Cancer Inst.* 50 : 1651-1655, 1973.
7. MACHADO, J. C.: Relatório do "Tutorial" sobre Linfomas Malignos. *Rev. Bras. Cancero-logia* 4 : 7-12, 1977.
8. MATHÉ, G., RAPPAPORT, H., O'CONNOR, G. T. & TORLONI, H.: Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. Geneva WHO Internacional histological classification of tumours, nº 14, 1976.

9. O'CONNOR G. T. and SOBIN, L. H.: EORTC-CNRS International Colloquium on lymphoid neoplasms. Biomedicine, 26 (6) : 385-386, 1977.

10. RAPPAPORT, H.: Tumours of the hemato-poietic system. In Atlas of tumor Pathology, sect. 3, fascicle 8. Washington D. C. Armed Forces Institute of Pathology, 1966.

*Integração de Dados Atuais dos Linfossarcomas na Classificação da OMS, Seu Valor Para Previsão do Prognóstico e Adaptação da Terapêutica do Prognóstico **

Por G. Mathé

MATHÉ, G. Integração de Dados Atuais dos Linfossarcomas na Classificação da Organização Mundial da Saúde, seu valor para Previsão do Prognóstico e Adaptação da Terapêutica do Prognóstico. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (4) : 19 – 31 – Julho/Agosto, 1978.

(Centro de Referência Internacional da OMS para a Classificação Histológica e Citológica das Afecções Neoplásicas dos Tecidos Hematopoiéticos e Linfóide).

(Instituto de Cancerologia e de Imunogenética, Hospital Paul Brousse* e Serviço de Hematologia do Instituto Gustave-Roussy** Villejuif).

SUMÁRIO

A identificação dos linfossarcomas com os marcadores imunológicos enriqueceu o valor prognóstico da Classificação OMS. O prolifocítico (centrofolicular) tipo B e o subtipo linfoblástico nulo* têm um bom prognóstico enquanto que o tipo Imunoblástico (T ou B) e o subtipo linfoblástico T têm um prognóstico pobre.

Muitas classificações de Hematossarcomas ou Linfossarcomas malignos Não Hodgkin foram propostas (3, 9, 16, 17, 22, 23, 29). Algumas ainda são usadas, principalmente aquela de Rappaport (29), que foi concebida antes do estabelecimento do conceito da transformação de linfócitos pelo antígeno(s) em células grandes pironinofílicas, as quais eram confundidas com "histiócitos"

antes desse conceito e foram chamadas Imunoblastos por Dameshek (7).

A recente utilização de marcadores imunológicos e/ou citoquímicos capazes de reconhecer os linfócitos T e B e os assim chamados nulos (Tabela I) (6, 13, 31, 36, 38) não somente retiraram dos assim chamados tumores "histiocíticos" o Linfossarcoma Imunoblástico (20), mas também a Micose Fungóide identificada como um Linfossarcoma T. (18)

Trabalho publicado na Revista Biomedicine; Paris, França, 26 (6) :377 – 384, 1977.

Traduzido por: J. C. Machado e M. L. S. Rodrigues (Comissão Nacional de Linfomas Malignos da Dinacrode e Instituto Butantan).

TABELA I

Marcadores Imunológicos T e B

Marcadores	T	B
Imunológico	Experiência + com a formação de rosetas com hemácia de carneiro (13,38).	Secreção de Ig demonstrado pelo ensaio de Imunofluorescência (ver 31); pelo teste da Imunoperoxidase. (36)?
Citoquímico	Atividade Fosfatase Ácida + (6)	

Conseqüentemente, o número de Sarcoma "histiocítico" foi reduzido e pode ser ainda mais reduzido ou até suprimido no futuro quando nós formos capazes de identificar os tumores compostos de células reticulares e/ou dendríticas como aquelas células estudadas por Steinmam e col. (33, 34, 35). Por essa razão, o Centro de Referência da OMS para a Classificação de Neoplasias dos tecidos Hematopoiético e linfóide (22) preservou o termo reticulossarcoma para designar os Sarcomas dos assim chamados "fagócitos mononucleares" de acordo com a monografia OMS (37), porque este é o termo histórico (27), e porque não há provas de que essas células que constituem esse tumor no sentido restrito não sejam células reticulares e/ou células dendríticas.

Simultaneamente, o número de Linfossarcoma em sentido amplo aumentou não somente pela inclusão dos acima mencionados Linfossarcomas Imunoblásticos (20) e

Micoses Fungóides (18), mas também por aqueles linfossarcomas plasmocíticos e linfoplasmocíticos (16, 17) (Tabela II).

Entretanto, se o termo antigo "Linfossarcoma" é agora justificado pela identificação imunológica, nós não podemos pretender usá-lo sempre no seu sentido estrito, desde que existem tumores compostos de células que não portam os marcadores que as diferenciam em células T ou B e que por isso são chamadas células "nulas" e desde que o prognóstico (Tabela II) desses tumores é melhor do que aquele dos Linfossarcomas T ou B (1)*. Um marcador citoquímico de certas populações de protimócitos (a desoxinucleótide — transferase terminal) (28) e marcadores imunológicos dos linfócitos pré-B (4, 14, 30) podem nos mostrar desde logo se tais tumores de células "nulas" (Tabela II) são compostos de precursores de linfócitos, conseqüentemente, se são de fato linfossarcomas, ou se são sarcomas de "Stem cells" indiferenciadas.

TABELA II

A Moderna disposição de Linfossarcoma (L S)
Sentido Amplo*

Tipos Microscópicos	Marcadores
LS Plasmocítico	B
LS Linfoplasmocítico	B
LS Linfocítico	B
LS Prolinfocítico (Centrofolicular) ++ +++	B
{ Nodular	B
{ Difuso	B
Micose fungóide	T
LS Linfoblástico +++	T
{ "Convolutado"*	T
{ Não "Convolutado"	{ Nula
	B
LS de Burkitt	{ B
LS Imunoblástico +++	{ T

*"convolutado" = cerebriforme, giriforme.

+ O termo "reticulossarcoma" foi escolhido pela nomenclatura OMS para designar aqueles hematossarcomas que não são compostos de linfócitos, mas de células pertencentes aos assim chamados "fagócitos mononucleares", de acordo com uma recente nomenclatura OMS. (37). A nomenclatura referente OMS não chama assim "Sarcoma histiocítico" porque o termo "histiocítico" foi usado no passado para tumores das séries linfocíticas (29) e porque na citotóxica (39), como também mostraram estudos de funções na imunidade (33, 34, 35),

aqueles histiócitos, que são monócitos dos tecidos muito diferenciados, não possuem aspectos citoquímicos ou função imunológica semelhante às células fixadas tais como as dendríticas (33, 34, 35), as quais não exercem as funções dos assim chamados macrófagos (histiócitos do baço e peritônio) na imunidade. Até que nosse conhecimento se amplie, o Centro de Referência OMS mantém o termo "reticulossarcoma" para tumores do convencional "fagócito mononuclear". De fato, as células não se assemelham aos histiócitos dos imunolo-

gistas em esfregaços (22) ou quando examinadas cuidadosamente à microscopia eletrônica de varredura (8).

++ O termo "centrofolicular" é adicionado quando a natureza centrofolicular pode ser comprovada.

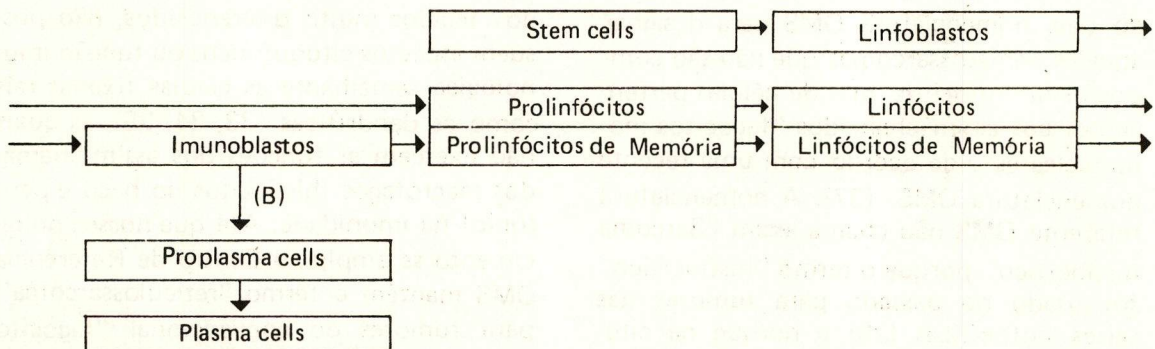
+++ Os linfossarcomas comuns que são objeto deste estudo estão em letras itálicas.

O propósito deste trabalho é discutir os três tipos mais comuns de Linfossarcoma como também suas nomenclaturas relacionadas com marcadores imunológicos: eles são chamados pela nomenclatura OMS (22): a) prolinfocítico (centrofolicular), nodular ou difuso; b) linfoblástico; c) Imunoblástico. Ele procura mostrar a correlação entre esta classificação adaptada da OMS e o prognóstico, assim como o seu valor para indicações terapêuticas.

Essa nomenclatura é baseada no conceito simplificado mostrado na Tabela III o qual não se mostrou errado à luz dos dados recentes. Estão reconhecidos diversos passos de diferenciação: a) Um compreendendo células derivadas de "Stem cells" indiferenciadas e dirigidas na diferenciação linfóide: elas podem ser chamadas "linfoblastos"; b) Um compreendendo as células apresentando um aspecto intermediário entre linfoblastos e linfócitos; elas são chamadas "prolinfócitos"; c) Um compreendendo linfócitos não primados; d) Um compreendendo os imunoblastos ou grandes células blásticas pironinofílicas, resultantes da transformação do linfócito por antígeno(s); e) Um compreendendo linfócitos pró-memória; f) Um compreendendo linfócitos de memória; g) é finalmente aceito que os imunoblastos B dão origem a "plasma cells" via uma "proplasma cell."

TABELA III

Conceito de diferenciação de célula linfóide



Nós sabemos que os linfócitos não primados, os linfócitos de memória e plasma célula não se dividem: eles resultam da divisão de blastos e de células intermediárias (prolinfócitos). Nós não sabemos quantas divisões são necessárias em cada passo para que o prolinfócito ou proplasmócito produza os linfócitos em repouso ou a plasma célula.

Correspondem essas células concebidas fisiologicamente nos vários passos da diferenciação linfóide às células caracterizadas pelo critério morfológico? A resposta é diferente para os três tipos morfológicos de células que compõem os três linfossarcomas mais comuns, assim chamados na nomenclatura OMS: "imunoblástico", "prolinfocítico (centrofolicular)" e "linfoblástico".

Linfossarcoma Imunoblástico

Os Imunoblastos T e B resultam da transformação blástica por um antígeno dos Linfócitos T e B, respectivamente. Imunoblastos T foram descritos nas reações do enxerto contra hospedeiros (5) como grandes blastos com citoplasma pironinofílico o qual contém elevado conteúdo de ribossomos e polirribossomos vistos no microscópio eletrônico. Imunoblastos B podem ser induzidos pela transformação de linfócitos B pelos antígenos B. Eles podem ser diferentes dos Imunoblastos T por uma tendência de formar um ergastoplasma e evoluir para plasma célula.

Linfossarcomas Imunoblásticos T e B são reconhecidos por Lukes e Collins (17), Lennert e col. (16), Mathé e col. (20) e incluídos na nomenclatura OMS (7). Suas células são grandes, têm forma regular, com núcleo blástico (cromatina regular) contendo, geral-

mente, muitos nucléolos; seu citoplasma é vermelho em corte corado pelo Giemsa; eles geralmente contêm vacúolos e sempre muitos ribossomos e polirribossomos visíveis ao microscópio eletrônico.

Pode-se distinguir microscopicamente Linfossarcoma imunoblástico B (Fig. 1) do imunoblástico tipo T (Fig. 2) devido a frequentes plasmócitos característicos vistos à luz do microscópio comum e a tendência de formação do ergastoplasma no tipo B visto no microscópio eletrônico. O teste da imunoperoxidase pode ser um método fácil a ser usado para confirmar a natureza das células B.

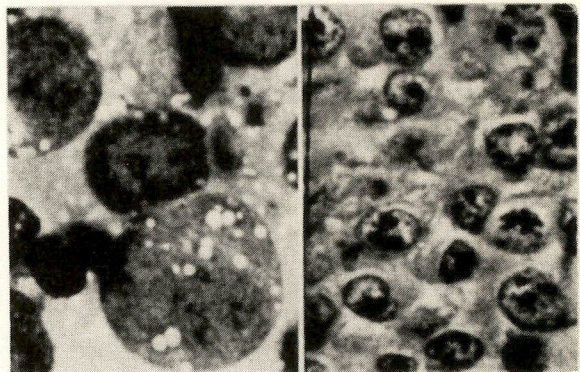


FIG. 1 — Linfossarcoma Imunoblástico B: aspecto citológico na lâmina (da esquerda) e aspecto histológico de uma secção (na direita).

Existem alguns patologistas que não usam o termo "imunoblasto", ou porque preferem um termo descritivo tal como "célula linfóide pironinofílica grande" (9) que é homônimo e que conseqüentemente não induz confusão, ou porque não aceitam este conceito: é o caso de Bennett e col. (3); se eles descrevem, como é

provavelmente o caso, Linfossarcoma Imunoblástico sob o nome de "células gigantes indiferenciadas", eles usam um termo incorreto, já que Imunoblastos são células diferenciadas e carregam marcadores T e B diferenciados.

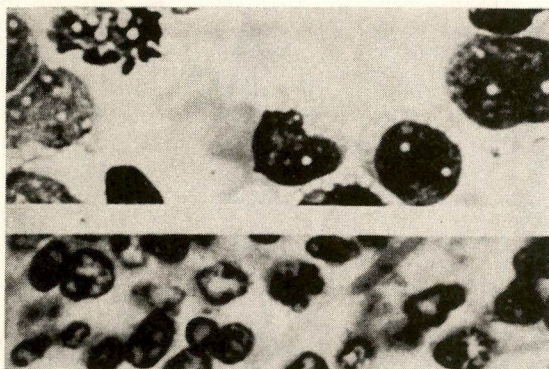


FIG. 2 — Linfossarcoma Imunoblástico T: aspecto citológico (acima) na lâmina e aspecto histológico de uma secção (abaixo).

Linfossarcoma Prolinfocítico (Centrofolicular)

Se todos os prolinfócitos, no sentido morfológico do termo, não são células centrofoliculares (nós descrevemos uma leucemia linfóide aguda prolinfocítica nula T (2, 21), na maioria as células centrofoliculares podem ser consideradas como prolinfócitos de memória B. Podemos ter como fato verdadeiro que aqueles folículos secundários com centros germinativos somente aparecem após estimulação antigênica. Assim, eles contêm células filhas de Imunoblastos B. Como seu aspecto é intermediário entre aqueles blastos e aqueles linfócitos, o termo "prolinfócitos" é o que os qualifica melhor.

Conseqüentemente, a classificação OMS dos Linfossarcomas chama de Linfossarcoma prolinfocítico B (centrofolicular), aos tumores compostos daquelas células: nós preferimos este termo do que "centrocítico" ou "Linfoma centrocitocentroblastico" proposto por Lennert e col. (16) e do que Linfoma de célula do folículo proposto por Bennett e col. (3), porque eles usam um parâmetro o qual não é o parâmetro de diferenciação morfológica usado para os outros tipos de linfossarcoma.

Além do mais, se isto é aceito para afirmar que a forma nodular de linfossarcoma prolinfocítico é composta de células centrofoliculares, é menos fácil e é imprudente afirmar que uma dada forma difusa de linfossarcoma é composta de células centrofoliculares, exceto se se pode ter uma prova de que as células são B, o que está por vezes afastado no caso da prática rotineira. E a descrição de diversos tipos daquelas células por Lukes e Collins (17) de acordo com os aspectos do núcleo ("cleaved" ou não "cleaved") e do tamanho (pequeno, grande ou médio) (fig. 3 e 4) é suficiente para contornar a dificuldade e o risco de concluir sobre a natureza centrofolicular do Linfoma difuso.

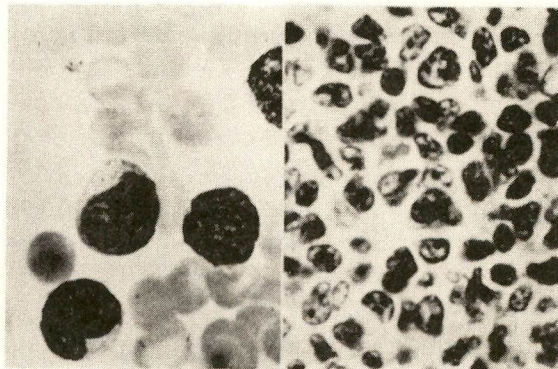


FIG. 3 — Linfossarcoma Prolinfocítico Centrofolicular, tipo de células com núcleos grandes "cleaved".
Da esquerda — aspecto citológico na lâmina.
Da direita — aspecto histológico de uma secção.

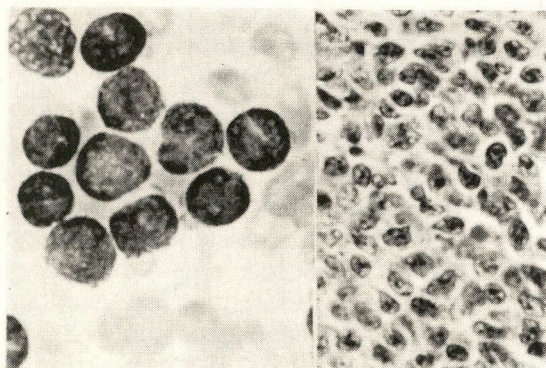


FIG. 4 — Linfossarcoma prolinfocítico centrofolicular, tipo de células pequenas com algumas células com núcleos "cleaved".
Da esquerda — aspecto citológico
Da direita — aspecto histológico de uma secção.

Linfossarcoma Linfoblástico

Os citologistas chamam "linfoblastos" às células de certos tipos da assim chamada Leucemia Linfóide Aguda (20, 21). Elas são células blásticas com cromatina regular, de tamanho médio ou pequeno, tendo usualmente não mais que um nucléolo em seu núcleo.

A classificação morfológica considera es-

tas células como progenitoras de linfócitos não primados.

Esse conceito não pode ser tido como errado atualmente, mas nossos presentes conhecimentos indicam que há vários tipos de "linfoblastos" no que se refere à diferenciação: a) alguns são células tímicas ou pós tímicas e com elas formam rosetas SRBC (2) e podem ser fosfatase ácida positiva (6); b) alguns linfoblastos "nulos" podem ser células pré-tímicas por possuírem uma atividade desoxinucleotídica transferase terminal que é possivelmente um marcador de certas populações de protimócitos (28); c) alguns outros linfoblastos "nulos" podem ser linfócitos secretores pré-B, por eles carregarem o "antígeno B" descrito por Billing (4) Kaddin (14) e por Schlossmann (30).

Mas nós não podemos eliminar a possibilidade segundo a qual alguns dos assim chamados morfologicamente linfoblastos, poderem ser "Stem cells" indiferenciadas como o sugerido pelos estudos de Greaves (10) sobre células tipo linfoblastos, em crises blásticas da Leucemia mielóide crônica: as células carregam o cromossomo Ph1, e têm atividade desoxinucleotídica transferase terminal (12).

Porém, tanto quanto nós chamamos de "linfoblástico" aos típicos blastos da assim chamada Leucemia Linfóide aguda, nós não podemos usar outro termo para estas células morfologicamente e imunologicamente similares que caracterizam uma forma de Linfossarcoma, conseqüentemente chamado de Linfossarcoma Linfoblástico na nomenclatura OMS (fig. 5).

Essa forma de linfossarcoma que nós descrevemos em nossa primeira classificação (23), não foi identificada na classificação

de Rappaport (29), mas é agora reconhecida por esse autor (25). Está incluída em muitas outras classificações (3, 16), mas não é reconhecida por Lukes e Collins (17).

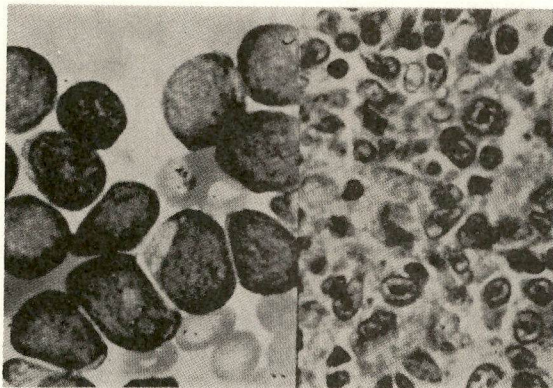
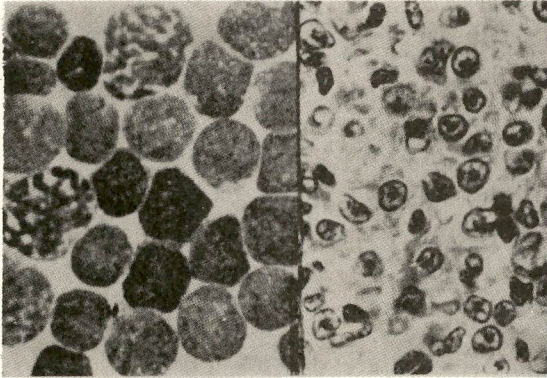


FIG. 5 — Dois Linfossarcomas linfoblásticos.

As células do caso abaixo são maiores que aquelas do caso acima.

Da esquerda: aspecto citológico de uma lâmina.

Da direita: aspecto histológico de uma secção.

De qualquer modo, reconhecer um linfossarcoma como linfoblástico não é suficiente, especialmente para predição prognóstica (24), conseqüentemente, para indicações terapêuticas. Teremos que distinguir entre os tipos T e o nulo (1).

Os tipos T podem ser microscopicamente reconhecidos quando as células tiverem núcleo "convoluted" (fig. 6) (16), mas o núcleo "convoluted" do linfossarcoma linfoblástico T que freqüentemente envolve o mediastino por aumento do timo não resume o tipo T; há um núcleo não "convoluted" no Linfossarcoma Linfoblástico T, daí o grande interesse da pesquisa da atividade fosfatase ácida, a qual caracteriza estas formas de células T e, se existem células disponíveis, deve-se proceder o ensaio de roseta SRBC. Muitos linfossarcomas T podem também possuir o antígeno associado da Leucemia do timo humana (15) e o antígeno da Leucemia do timo descrita por Sen e Borella (32).

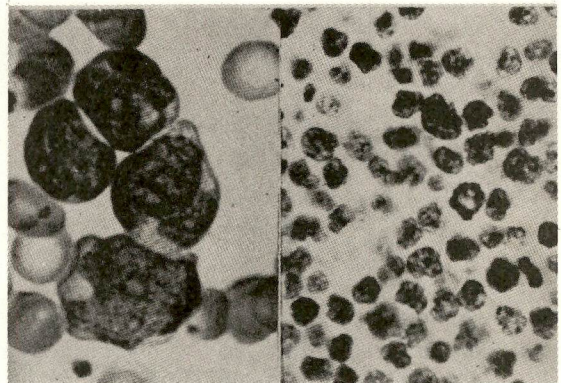


FIG. 6 — Linfossarcoma linfoblástico com células com núcleo "convoluted".

Da esquerda: aspecto citológico de uma lâmina

Da direita: aspecto histológico de uma secção.

Um linfossarcoma linfoblástico microscopicamente típico pode ser negativo nos bioensaios de células T incluindo o teste de roseta SRBC, e também ser negativo nos ensaios de células B (produção de Ig). É tipado como Linfossarcoma Linfoblástico de célula nula (1), e no futuro dirá se as células são protimócitos (28), células secretantes pró-B (novos antígenos "B"), (4, 14, 30), ou "Stem cells" menos diferenciadas.

Distribuição de Idade

A figura 7 mostra que a distribuição de idade é diferente para os três tipos. O tipo imunoblástico diz respeito a todas as idades com leve aumento de incidência após 30 anos. O tipo prolinfocítico não diz respeito à infância e está distribuído entre 20 — 60, com um pico incidente em 45. O tipo linfoblástico tem uma freqüência de predominância em criança e jovem com dois picos, em 5 e 25 anos.

VALOR PROGNÓSTICO DA CLASSIFICAÇÃO ADAPTADA DA OMS

Atualmente, o reconhecimento de um linfossarcoma linfoblástico nulo de um subtipo T é essencial, porque o prognóstico é muito diferente para estes dois subtipos, como é visto na fig. 8, o que também mostra o grande valor da nomenclatura OMS para os outros principais tipos de linfossarcoma e seus subtipos. Isto nos possibilita distinguir dois grupos de acordo com o prognóstico atual: o grupo de bom prognóstico inclui o prolinfocítico e o linfossarcoma linfoblástico nulo e o grupo de pior

prognóstico inclui o linfoblástico T e ambos linfossarcomas imunoblásticos, T e B.

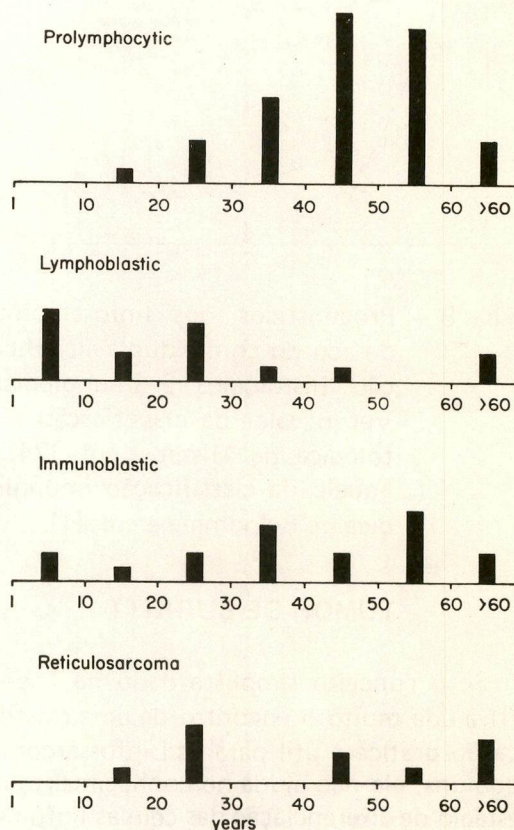


FIG. 7 — Distribuição de idade dos principais tipos de linfossarcoma comparada com aquela do reticulosarcoma.

O tratamento que temos aplicado até agora (24) dá um resultado remarcável para o primeiro grupo, enquanto que seus resultados não são melhores que os de anos atrás para o segundo grupo, que necessita de intensa pesquisa de novas drogas, novas combinações e novos protocolos.

G. MATHE

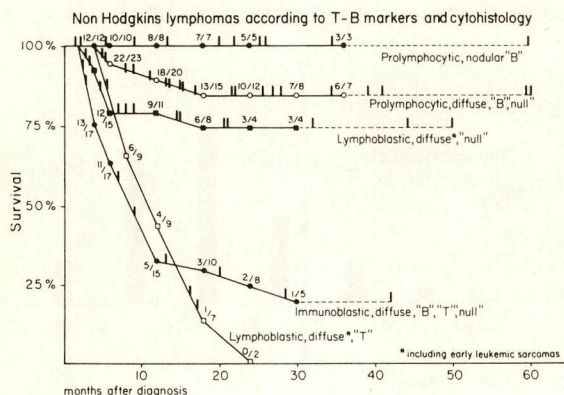


FIG. 8 — Prognósticos dos linfossarcomas de acordo com a dupla classificação histológica e imunológica. Ver o valor da classificação histológica de Misset e col. (24) e aquele da classificação imunológica de Belpomme e col. (1).

TUMOR DE BURKITT

Se o conceito simplista dado na Tabela III ajuda muito o encontro de uma classificação prática e útil para os Linfossarcomas comuns, ele não ajuda no conhecimento do estágio de diferenciação das células linfóides B envolvidas no linfossarcoma de Burkitt (26).

O verdadeiro tumor de Burkitt Africano é composto de células blásticas que se assemelham a imunoblastos pelo seu citoplasma (basofílico, pironinofílico e pelos vacúolos) mas são menores que as células dos linfossarcomas imunoblásticos de células B comuns (Fig. 9). Seu tamanho é aquele dos linfoblastos. Se não identificarmos o estágio de diferenciação destas células não haverá dificuldade para identificar o tumor

Africano, que é usualmente EBNA positivo (11). Fig. 9.

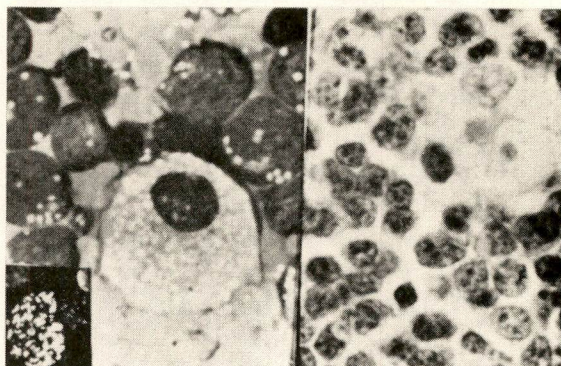


FIG. 9 — Tumor de Burkitt. Células de Burkitt infiltradas com macrófagos não neoplásicos.

Da esquerda: aspecto citológico na lâmina.

Da direita: aspecto histológico de uma secção.

Na esquerda, no canto abaixo o teste EBNA.

O problema é muito mais complexo com o assim chamado de Tumor de Burkitt não Africano que o mais freqüentemente é EBNA negativo (11). Foi recentemente mostrado que o prognóstico do Tumor de Burkitt não Africano não é similar àquele do tipo Africano (40). Se isto não prova que é a mesma moléstia, este dado é um argumento forte em favor da manutenção desta entidade.

As células neoplásicas foram mostradas nascerem em centros germinativos por Man e col. (19). Assim, os tumores de Burkitt estão na intersecção dos 3 principais tipos de linfossarcoma.

BIBLIOGRAFIA

1. BELPOMME D., LELARGE N., MATHÉ, G. & DAVIES, A.J.S.: Etiological, clinical and prognostic significance of the T-B immunological classification of primary acute lymphoid leukaemias and Non-Hodgkin's lymphomas. P. 33 in Immunological diagnosis of leukaemias and lymphomas. S. Theirfelder, H. Rodt & E. Thiel, eds. Springer-verlag Heidelberg - New York, 1977.
2. BELPOMME D., MATHÉ, G. & DAVIES, A. J. S. Clinical significance and prognostic value of the T-B immunological classification of human primary acute lymphoid leukaemias. *Lancet*, 1977, I, 555.
3. BENNETT, M. H., FARRER-BROWN G., HENRY, K. & JELIFFE, A. M.: Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*, 1974, I, 1295.
4. BILLING R., RAFIZADEH B., DRES I., HARTMAN G., GALE R. & TERASAKI P.: Human B-lymphocyte antigen expressed by lymphocytic and myelocytic leukaemic cells. *J. exp. Med.*, 1976, 144, 167.
5. BINET, J. L. & MATHÉ G.: Optical and electron microscopy studies of the immunological competent cells during the reaction of the graft versus host. *N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 99, 426.
6. CATOWSKY D., GALETTO, J., OKOS A., MILANI E. & GALTON, D. A. G.: Cytochemical prolif of B and T leukaemic lymphocytes with special reference to acute lymphoblastic leukaemia. *J. Clin. Pathol.* 1974, 27, 767.
7. DAMESHEK, W. "Immunoblasts" and "Immunocytes": an attempt at a functional nomenclature. *Blood*, 1963, 21, 243.
8. DANTCHEV D. & BELPOMME D.: Critical study of the mononuclear leukocyte morphology based on scanning electron microscopy in normal subjects and in patients with lymphoid or monocytoid proliferative disorders. Comparison with the T, B or null cell membrane phenotypes. *Biomedicine*, 1976, 26, 202.
9. DORFMAN, R. F.: The non-Hodgkin's lymphomas. P. 262 in Reticulo endothelial system. J. W. Rebeck, C. W. Berard & M. R. Abell, eds. Williams and Wilkins, Baltimore, 1975.
10. GREAVES, M.F., BROWN G., RAPSON, N. & LISTER, T. A.: Antisera to acute lymphoblastic leukaemia cells. *Clin. Immunol. Immunoth.*, 1975, 4, 67.
11. HAUSEN H. zur Oncogenic herpes virus. *Biochim. Biophys. Acta*, 1975, 417, 25.
12. JANOSSY, G., ROBERTS, M. & GREAVES, M. F. Target cell in chronic myeloid leukaemia and its relationship to acute lymphoid leukaemia. *Lancet*, 1976, I, 1058.
13. JONDAL, M., HOLM, G. & WIGZELL, H.. A large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep red blood cells. *J. Exp. Med.*, 1972, 136, 207.

14. KADIN M. E., GARRATY E. & SCALAPINO, J.: Detection of a new B-membrane antigen in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, 1977, 18, 29 (abst. 113).
15. KERSEY, J., SABAD, A., GAJL-PECZALSKA, K., HALLGREN H., YUNIS, E. & NESBIT M.: Acute lymphoblastic leukaemia cells with markers of T (thymus derived) lymphocytes. *Science*, 1973, 182, 1355.
16. LENNERT, K., MOHRI, N. STEIN H. & KAI-SERLING, E.: The histopathology of malignant lymphoma. *Brit. J. Haematol.*, 1975, 31 (suppl.), 193.
17. LUKES, R.J & COLLINS, R.D.: A functional classification of malignant lymphomas. P. 213 in *The reticulo-endothelial system*. J.W. Rebeck, C.W. Berard & M.R. Abell, eds. Williams and Wilkins, Baltimore, 1975.
18. LUTZNER M., EDELSON R., SCHEIN, P., GREEN L., KIRKPATRICK C. & AHMED A.: Cutaneous T. Cell lymphomas: The Sezary syndrome mycosis fungoides and related disorders. *Ann. Inter. Med.*, 1975, 83, 534.
19. MANN, R. B., JAFFE, E. S., BRAYLAN R.C.; NANBA, K., FRANK, M.M., ZIEGLER, J.L. & BERARD C. W.: Non-endemic Burkitt's lymphoma. A B-cell tumor related to germinal centers. *New Engl. J. Med.* 1976, 295, 685.
20. MATHE, G., BÉLPOMME, D., DANTCHEV D., KHALIL, A. M., AFIFI A. M., TALEB N., POUILLART P., SCHWARZENBERG L., HAYAT M., DE VASSAL F., JASMIN C., MISSET J. L. & MUSSET M.: Immunoblastic Lymphosarcoma. A cytological and clinical entity. *Biomedicine*, 1975, 22, 473.
21. MATHÉ, G. POUILLART, P., STERESCU M., AMIEL J. L., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., HAYAT M., DE VASSAL F., JASMIN C. & LAFLEUR M.: Sub division of clinical varieties of acute leukemia. Correlation With prognosis and cure expectancy *Europ. J. Clin. Biol. Res.*, 1971, 16, 554.
22. MATHÉ 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*, 1976.
23. MATHÉ G. & SEMAN G.: *Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hématosarcomes*. Maloine, Paris, 1963.
24. MISSET J. L., MATHÉ G., TUBIANA M., CAILLOU B., POUILLART, P. GIL M., TENTAS C. & DELGADO, M.: Preliminary results of chemoradiotherapy followed or not by active immunotherapy of stage III and IV lymphosarcoma and reticulosarcoma. Correlation of the results with WHO categorisation. In *Lymphoid neoplasias*. G. Mathé, M. Seligmann & M. Tubiana, eds. Springer-verlag. Heidelberg-New-York, 1977, in press.
25. NATHWANI, B. N., KIM, H. & RAPPAPORT, H. *Malignant Lymphoma lymphoblastic*. *Cancer*, 1976, 38, 964.
26. O'CONNOR G. T. Histopathological classification of Burkitt's tumour. *Bull. World Health Org.*, 1969, 40, 601.
27. OBERLING G: *Les réticulosarcomes et les réticulo-endothéliosarcomes de la moelle osseuse (sarcome d'Ewing)*. *Bull. Ass. Franç. Cancer*, 1928, 17, 259.

28. PAZMINO, N. H., MAC EWAN, R. N. & IHLE J. N.: Terminal transferases: enzyme marker for a specific prothymocyte cell populations. Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res., 1977, 18, 81 (abst. 322)
29. RAPPAPORT H.: Tumors of the hematopoietic systems. In Atlas of tumor pathology. Section 3, Fasc. 8. Armed Forces Institute Pathology, Washington, 1966.
30. SCHLOSSMANN, S.S. personal communication.
31. SELIGMANN M., PREUD'HOMME J. L. & BROUET J.C.B. and T cell markers in human proliferative blood diseases and primary immunodeficiencies with special references to membrane bound immunoglobulins. Transplant. Rev., 1973, 16, 85.
32. SEN L. & BORELLA L.: Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukaemia. New Engl. J. Med. 1975, 292, 828.
33. STEINMAN R. M. & COHN Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. J. exp. Med., 1973, 123, 123.
- STEINMAN R. M., LUSTIG D.S. & COHN Z. A.: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in vivo. J. exp. Med., 1974, 139, 1431.
35. STEINMAN R.M., Adams J.C. & COHN Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. III. Identification and distribution in mouse spleen. J. exp. Med., 1975, 141, 804.
36. TAYLOR C.R. & BURNS J.: The demonstration of plasma cells and other immunoglobulin - containing cells in formalin-fixed, paraffin embedded tissues using peroxidase-labeled antibody J. clin. Path., 1974, 27, 14.
37. VAN FURTH R., COHN, Z.A., HIRSCH J.G. HUMPHREY, J.H. SPECTOR W.G. & LANGEVOORT, H. L.: The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. Bull. World Health Org., 1972, 46, 845.
38. WYBRAN, J., CAN M.C. & FUDENBERG H. H.: The human rosette forming cells as a marker of a population of thymus derived cells J. clin. Invest. 1972, 51, 2537.
39. YAM, L. T., TAVASSOLI M. & JACOBS P.: Differential characterization of the "reticulum cell" in lymphoreticular neoplasma Amer. J. clin. Pathol. 1975, 64, 171.
40. ZIEGLER J.L. Treatment result of 54 American patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. New Engl. J. Med. 1977, 297, 75.

A Doença de Hodgkin no Rio Grande do Sul – Classificação e Incidência

L. H. Roesch *
C. T. S. Cerski **
E. P. Serafini **

ROESCH, L. H. A Doença de Hodgkin no Rio Grande do Sul – Classificação e Incidência. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (4) : 33 – 39 – Julho/Agosto, 1978.

Do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO: Os autores examinaram as lâminas de 264 casos preclassificados como Doença De Hodgkin, pertencendo 159 ao arquivo do Dep. de Patologia da Fac. de Medicina da UFRGS e 105 ao arquivo do Instituto de Patologia de Porto Alegre. Os casos foram classificados de acordo com as determinações da Conferência de Rye em Predominância Linfocitária, Esclerose Nodular, Celularidade Mista e Depleção Linfocitária. Destes 264 casos, 220 foram confirmados como Doença de Hodgkin e com a seguinte distribuição: 93 casos de CM; 55 casos de EN; 46 casos de DL; 11 casos de PL; e 15 casos não classificados. A incidência segundo a idade evidencia uma maior concentração da DH dos 05 aos 20 anos, sendo que 76% dos casos ocorrem antes dos 40 anos. Há uma predominância do sexo masculino, numa proporção de 2:1. 91% dos casos pertencem a pessoas de cor branca. Em 66% dos casos a 1ª biópsia foi feita na região cervical, seguida das regiões axilar e inguinal e cavidade abdominal. Por fim os autores comentam seus resultados em função de alguns aspectos epidemiológicos e metodológicos, comparando-os com os da literatura.

INTRODUÇÃO

Desde o trabalho inicial de T. Hodgkin, em 1832, as informações sobre a natureza desta doença têm aumentado de ano para ano. Se bem que ainda não se tenham descoberto as causas da mesma, pelo menos conseguiu-se estabelecer uma relação entre os aspectos histopatológicos e a evolução clínica. A partir das classificações de Rosenthal, Jackson e Parker (citado em 1) chegou-se a um consenso comum quanto à classificação da Doença de Hodgkin em 1966, na Conferência de Rye, baseado principalmente nos trabalhos de Lukes, Bu-

ntler e Hicks (7). O uso desta classificação, além de permitir uma abordagem terapêutica mais racional da D. H., facilita a comparação dos aspectos epidemiológicos desta doença nas diversas regiões terrestres.

Este trabalho, atendendo orientação da DNC, através da CNLM, pretende fornecer uma visão da incidência da D. H. no Rio Grande do Sul, além de salientar alguns as-

* Professor e ** Médicos-Residentes do Dep. de Patologia da Faculdade de Medicina da UFRGS.

pectos epidemiológicos envolvidos na sua caracterização.

MATERIAL E MÉTODOS

Os autores examinaram 159 casos pré-classificados como D. H. dos arquivos do Dep. de Patologia da UFRGS, no período de 1945 a 1977, e 105 casos de D. H. do arquivo do Instituto de Patologia de Porto Alegre, RGS, no período de 1967 a 1977. Dos casos que, do ponto de vista técnico, não permitiam um diagnóstico, eram confeccionadas novas lâminas, sendo estas coradas pela Hematoxilina e Eosina, PAS, GEMSA e WF. Na apreciação deste material os autores basearam-se fundamentalmente nos trabalhos de Lukes, Butler e Hicks (7), Butler (1) e Joachim (5) e classificaram a D. H. em 4 subtipos segundo o que ficou estabelecido na Conferência de Rye.

Foram classificados como D. H. forma predominância linfocitária (PL) os casos que apresentavam raras células típicas de Reed-Sternberg (RS), grande quantidade de linfócitos, variável quantidade de histiócitos e eventualmente raros eosinófilos. Fibrose e/ou necrose não eram observadas. Como D. H. forma esclerose nodular (EN), eram rotulados aqueles casos que apresentavam poucas células típicas de RS, nódulos de tecido linfóide circunscritos por bandas de fibras colágenas e que apresentavam células lacunares (CL). Estes casos pode-

riam ter ainda nódulos pouco desenvolvidos, com escasso colágeno, assim como eosinófilos e/ou plasmócitos em variável quantidade. Ainda eram classificados como EN, fase celular, todos os casos que tivessem um predomínio de linfócitos, grande quantidade de células lacunares e ausência de bandas fibrosas circunscrevendo nódulos. Todos os casos que apresentavam moderada quantidade de células de RS, linfócitos em quantidade intermediária entre a PL e a DL, número variável de eosinófilos, plasmócitos e histiócitos, além de uma fibrose irregular, de fibras de reticulina, eram diagnosticados com DH, forma celularidade mista (CM).

Com alguma frequência identificavam-se, nestes casos, focos de necrose. A DH, forma depleção linfocitária (DL), apresenta muitas células de RS típicas, grau variável de células de RS pleomórficas, poucos linfócitos, podendo apresentar ainda eosinófilos, plasmócitos, células reticulares em grande quantidade e necrose. Ainda dentro do grupo da DL existe uma forma caracterizada por uma escassez celular, mesmo de células de RS e uma fibrose difusa de natureza não colágena. Os casos, cujos aspectos histopatológicos não permitiam enquadrá-los em nenhum dos 4 subtipos descritos, eram colocados dentro da categoria dos não classificados. Na medida em que os dados eram disponíveis, em cada caso eram anotados, ainda, sexo, idade e cor do paciente, além do local da biópsia.

RESULTADOS

Computados todos os casos diagnosticados como Linfoma, de 1945 a 1977, do Dep. de Patologia da UFRGS e de 1967 a 1977, do Instituto de Patologia de Porto Alegre, atingiu-se a cifra de 656 casos, entre os quais 264 foram diagnosticados como Doença de Hodgkin (DH). Após exame destas lâminas 220 casos foram confirmados como DH (Quadro I).

Quadro I - Material

T	UFRGS	I. PAT.	TOTAL
CASOS PRÉ CLASS. COMO D. HODGKIN	159	109	264
CONFIRMADOS (após revisão)	128	92	220
OUTROS DIAGNÓSTICOS	26	10	36
MATERIAL INADEQUADO	03	01	04
CASOS COM 2 EXAMES	02	02	04

A distribuição quanto ao sexo mostrou uma incidência duas vezes maior no sexo masculino do que no feminino.

Quadro II - Doença de Hodgkin
Distribuição dos Tipos Histológicos segundo o Sexo

T	S			Total
	Masc.	Fem.	Não Espec.	
PL	09	02	0	11
EN	33	22	0	55
CM	64	27	02	93
DL	28	18	0	46
NC	10	05	0	15
Total	144	74	02	220

Dos 128 casos do Dep. de Patologia da UFRGS, apenas 112 continham indicações quanto à cor, sendo que destes, 103, eram brancos e 9 pretos.

Quadro III - Doença de Hodgkin
Distribuição dos Tipos Histológicos segundo a Raça*

T	R	BRAN.	NÃO B.	NÃO ES.	TOTAL
PL		06	0	0	06
EN		15	01	01	17
CM		50	05	08	63
DL		24	02	06	32
NC		08	01	01	10
TOTAL		103	09	16	128

* Material da UFRGS

Os casos do Instituto de Patologia não tinham indicação da cor.

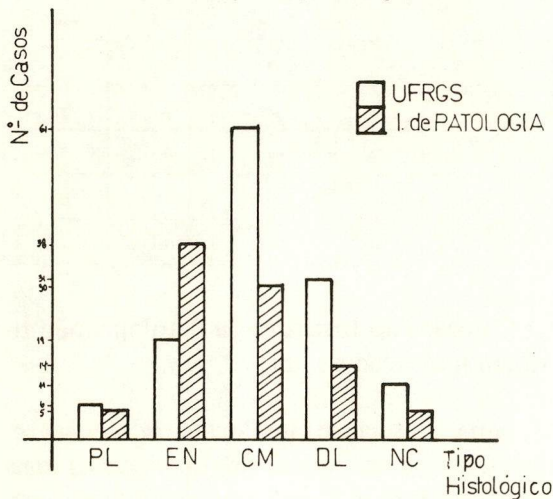
Uma apreciação dos locais de biópsia revelou serem os linfonódios cervicais os mais freqüentemente biopsiados, seguidos em ordem decrescente dos linfonódios das regiões axilar e inguinal e da cavidade abdominal.

Quadro IV - Doença de Hodgkin
Tipos Histológicos e Local de Biópsia

T	L									TOTAL
	CERVICAL	AXILAR	INGUINAL	ABDOMINAL	BAÇO	MEDIASTINO	CRURAL	AMIGDALA	NÃO ESPEC.	
PL	06	03	02	0	0	0	0	0	0	11
EN	42	04	02	04	01	01	0	0	03	57
CM	72	06	10	0	02	0	01	01	07	99
DL	30	05	05	02	0	01	0	0	04	47
NC	08	03	01	01	0	0	0	0	01	14
TOTAL	158	21	20	07	03	02	01	01	15	228

A análise estatística dos diferentes subtipos de DH mostra serem a CM e a DL as duas formas mais freqüentes no material da Fac. de Medicina, enquanto que no do Instituto de Patologia as formas mais freqüentes são a EN e a CM.

Gráfico I — Incidência dos Tipos Histológicos

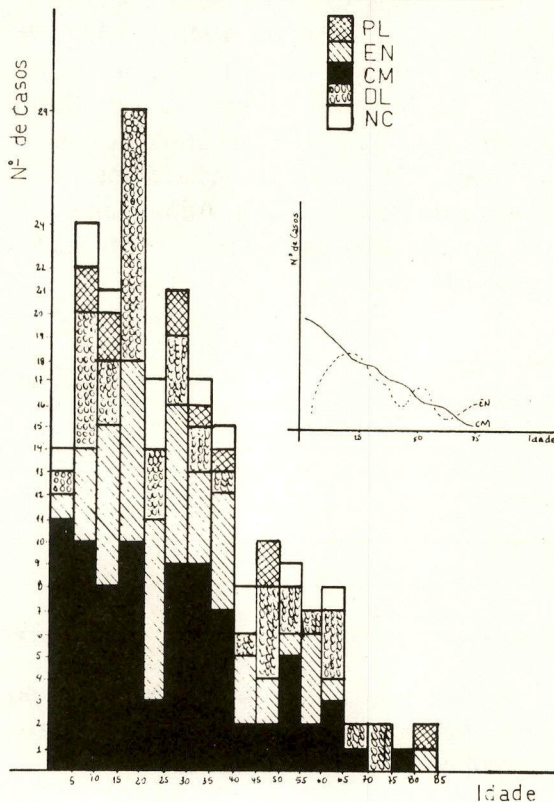


A análise estatística da incidência das diversas formas de DH nos dois coletivos mostra que a forma mais freqüente é a CM (44%), seguida da EN (28%), DL (22%) e PL (%).

Fazendo-se uma análise da distribuição da DH segundo a idade, observa-se que a mesma predomina nos grupos etários mais jovens. Do zero aos 20 anos as formas mais agressivas da DH, isto é, a DL e a CM, são mais freqüentes que as formas mais benignas como a PL e a EN. O pico máximo de incidência da DH se localiza na faixa etária dos 15 aos 20 anos.

COMENTÁRIOS

Dos resultados: A percentagem de casos de DH em relação ao total de linfomas diagnosticados nos dois serviços de Patologia mostra ser de 40%. Segundo Lennert, esta proporção nos EUA é também de 40%,

Gráfico II — Doença de Hodgkin
Distribuição dos Tipos Histológicos segundo a Idade

enquanto que na Alemanha Ocidental e no Japão ela é respectivamente superior a 50% e cerca de 10 a 15%, evidenciando assim diferenças acentuadas na incidência desta doença. Nos países economicamente desenvolvidos e com alto padrão de vida, a incidência da Doença de Hodgkin em crianças é baixa, ao contrário do nosso resultado, que mostrou uma maior incidência da DH justamente dos 5 aos 20 anos, enquadrando-se mais no padrão epidemiológico intermediário de Corrêa e O'Connor (1). Nos países desenvolvidos a maior incidência se dá na faixa etária dos 20 aos 30 anos (7) e predo-

minam as formas mais benignas da DH. A análise estatística dos diferentes subtipos da DH revelou ser a CM a forma mais freqüente com 44%, seguida da EN (28%), DL (22%) e PL (6%), ao contrário do que encontraram Lukes, Butler e Hicks. No trabalho destes autores despontou a EN (40%) como a forma mais freqüente, seguida da CM (25%), da DL (18%) e PL (16%).

Quanto ao sexo, onde a incidência nos homens é de 60%, não há diferença quando comparado com os resultados de outros autores (1). A incidência quanto à cor é de 91% em brancos para 90% de pretos e mistos. Considerando que a população negra e mista no RGS é de 9% (7^o Censo do IBGE, 1960), concluímos que a DH tem a mesma incidência nos dois grupos. Nos EUA, a doença de Hodgkin é duas vezes mais freqüente em brancos (7).

Comparando os dois coletivos por nós examinados, observa-se que enquanto no material da UFRGS predominam a CM e a DL, no material do Instituto de Patologia, as forças mais freqüentes são a EN e a CM. A distribuição dos tipos histológicos no material do Instituto de Patologia está mais de acordo com as estatísticas dos EUA e da Europa (Alemanha Ocidental e Dinamarca) (6). A diferença na freqüência das formas de DH nos dois coletivos reside em parte nas diferenças sócio-econômicas desses pacientes. Os casos da UFRGS provêm de pacientes da Santa Casa de Porto Alegre, isto é, pessoas de baixas condições sócio-econômicas, enquanto que os casos do Instituto de Patologia provêm de pessoas de melhores condições sócio-econômicas.

Do método: o material foi classificado de

acordo com os critérios descritos para as diversas formas de DH, no tópico correspondente a material e métodos. Estas formas foram estabelecidas pelo Comitê de Terminologia Patológica criado na Conferência de Rye, N. Y., em 1965, e baseadas nos trabalhos de Lukes, Butler e Hicks. Assim, as seis formas descritas pelos autores foram reduzidas a quatro. Para nós, o maior problema de classificação era representado por aqueles casos que continham células lacunares, sem, contudo, caracterizarem os casos típicos de EN, mesmo em sua fase celular. Nós verificamos a presença de células lacunares em casos que as demais alterações morfológicas caracterizavam uma CM ou uma DL. Como as células lacunares nestes casos não eram tão abundantes como na EN, fase celular, os mesmos eram classificados como CM ou DL. Em parte nós concordamos com Butler, ao dizer que aqueles casos que apresentam células lacunares e não apresentam os elementos diagnósticos clássicos de EN devem ser classificados como CM até que estudos sobre a evolução clínica destes casos evidenciem seu comportamento biológico. Um fator adicional de dificuldades no diagnóstico das formas de DH foi o que para nós representavam formas de transição. Estas geralmente mostravam elementos histo e citopatológicos de duas ou mais formas, como PL e CM ou CM e DL. Em algumas ocasiões, estes casos eram enquadrados na categoria dos não classificados. Estas dificuldades no diagnóstico das diversas formas de DH, como bem salientam Lukes, Butler e Hicks, somente serão reduzidas na medida em que exercitarmos a nossa capacidade diagnóstica examinando o maior número possível de casos de Doença de Hodgkin.

SUMMARY

A review of 264 cases of Hodgkin's disease at the Department of Pathology of the UFRGS and at the Institute of Pathology of Porto Alegre reclassify them according to Rye. Statistical distribution and some epidemiological aspects of this disease in the State of Rio Grande do Sul have shown: mixed cellularity type was the most frequent, followed by nodular sclerosis type, lymphocytic depletion type and lymphocytic predominance type. The high incidence of the more aggressive types of Hodgkin's disease in the young population was remarkable.

BIBLIOGRAFIA

1. BUTLER, J.J., The Natural History of Hodgkin's Disease and It's Classification in Rebuck, J. W., Berard, C. W. & Abell M.R., **The Reticuloendothelial System**, Baltimore, The Williams & Wilkins Company, Chapter 10, 184-212, 1975.
2. DORFMAN, R. F., Classification of the malignant Lymphomas Am. J. Surg. Path. 167-170, June 1977.
3. DORKEN, H., M. HODGKIN: Eine epidemiologische Studie Ober 140 Kinder Stadt/Land-Relation, Berufe Eltern, Kontarte mit Haustieren. Arch. Geskhwlstforsch 45 (3), 283-298, 1975.
4. ELSNER, B., Histological Studies in Hodgkin's Disease. Beitr. Path. Bd. 156 (2): 101-108, Nov, 1975.
5. IOACHIM, H. L., New Vistas in Hodgkin's Disease, Sommers, S. C. **Hematologic & Lymphoid Pathology Decennial - 1966/1975**, Appleton Century-Crofts/New York, 1975, 391-431.
6. LENNERT, K., Aufgefordert Diskussionsbemerkung. Z. Krebsforsch 78: 137-139, 1972.
7. LUKES, R.J., BUTLER, J.J. & HICKS, E.B., Natural History of Hodgkin's Disease as related to its Pathologic picture. Cancer 19 : 317-344. March, 1966.
8. LUKES, R.J., CRAVER, L.F., HALL, T.C., Rappaport, H. & RUBEN, P., Report of the Nomenclature Committee. Cancer Research, 26 (1) : 1311, June 1966.
9. LUKES, R.J., Criteria for Involvement of Lymphonode, bone marrow, Spleen, and Liver in Hodgkin's Disease. Cancer Res. 31: 1755-1767, Nov. 1971.
10. LUKES, R.J., The Pathologic Manifestations of Hodgkin's Disease. Z. Krebsforsch 78: 129-136, 1972.
11. MACHADO, J.C., JAMRA, M., OKUYAMA, M. H. & MARIGO, C., Lymphoreticular Tumors in São Paulo, Brazil. Journal of the National Cancer Institute 50 (6) : 1651-1655, June 1973.
12. PAYNE, S.V., JONES, D.B., JAEGERT, D.G., SMITH, J.L. & WRIGHT D. H., T and B lymphocytes and Reed Sternberg cells in Hodgkin's disease lymph nodes and spleens. Clin. Exp. Immunol. 24 (2) : 280-286, May, 1976.

-
13. SAY, C., LEE, Y.T.N., HORI, J. & SPRATT Jr, J.S., Prognostic factors in Hodgkin's disease. J. Surg. Oncol. 7(4) : 255-267, 1975.
14. STRUM, S.B. & RAPPAPORT. H., Interrelations of the Histologic Types of Hodgkin's disease. Arch. Path. 91:127-134, Feb, 1971.
15. STUART, A.E., Malignant Lymphoma. J. R. Coll. Surg. Edinb. 20 (5) : 332-347, Sept. 1975.

Ensino da Citotecnologia *

MERCÊS PONTES CUNHA

**

CUNHA, M. Pontes. Ensino de Citotecnologia. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (4) : 41 – 46 – Julho/Agosto, 1978.

RESUMO: O ensino da citotecnologia é abordado considerando-se a importância da citopatologia como especialidade, inserida na Anatomia Patológica. A caracterização e as atividades do citopatologista por nível profissional são enfocados.

Uma Grade Curricular é proposta com o objetivo de padronizar a formação dos técnicos em citologia e o reconhecimento profissional dos mesmos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

2. ENSINO

2.1 – DA CITOPATOLOGIA

2.2 – DA CITOTECNOLOGIA

2.2.1 – Grupo de Citotecnologia

2.2.2 – Caracterização por Nível Profissional

– técnico em Citologia

– auxiliar em Citologia

2.2.3 – Atividades Características da Área de Citopatologia, por Nível Profissional.

3. CURRÍCULO / GRUPO DE TRABALHO

3.1 – CONTEÚDO PROGRAMÁTICO

3.1.1 – do Técnico em Citologia (Citotécnico)

3.1.2 – do Auxiliar em Citologia

4. CONCLUSÕES

4.1 – da Formação do Técnico em Citologia

4.2 – do Reconhecimento da Categoria Profissional

1. INTRODUÇÃO

A citopatologia como especialidade definida é relativamente nova, apesar de que tenha sido largamente aplicada no século passado como método de diagnóstico.

À dedicação de George Papanicolaou, 1941, e ao apoio e estímulo da "American Cancer Society" deve-se a expansão do método de indiscutível contribuição na área de Saúde.

No Brasil, o método vem se difundindo e criando raízes, sendo hoje considerado uma disciplina inserida entre os demais da Anatomia Patológica.

Em 1970, a S.B.C., que tinha então como presidente a Dra. Dulce Castelar, consagrou a especialidade com a criação do Título de "Especialista em Citopatologia", concedido através de concurso, regulamentado por um convênio entre a nossa Socie-

* – Palestra proferida no VIII Congresso Brasileiro de Citologia, 1978

** – Livre Docente em Citopatologia (F.M.U.F.Pe.)

Coordenadora de Cursos de Formação de Citotécnicos (FUSAM/PE)
Consultora da D.N.C.

dade e a Associação Médica Brasileira.

Vale ressaltar, portanto, que, dentre as disciplinas da Anatomia Patológica, é a única, no momento, reconhecida pela Associação Médica Brasileira como uma especialidade.

2. ENSINO

2.1 – DA CITOPATOLOGIA

Nos dias atuais, o ensino da Citopatologia se realiza nas Universidades, quer nos cursos de graduação como disciplina eletiva ou optativa, ensinada como matéria informativa, quer nos de pós-graduação. Tal disciplina é oferecida aos alunos dos cursos de Medicina e Ciências Biológicas, objetivando iniciar no educando o interesse pela especialidade. Além disso, também é oferecido em nível de pós-graduação nos cursos de aperfeiçoamento, mestrado, etc.

Sendo assim, afirmamos que o despertar pela especialidade se faz em âmbito universitário, nos cursos de formação e, após a graduação, o recém-formado busca a habilitação e o aperfeiçoamento necessário.

Assinale-se, ainda, que a Citopatologia não se situa somente na Universidade; extrapola esta área de atuação e, com eficiência, participa no campo profissionalizante de nível médio, onde os cursos de Citologia habilitam e qualificam o técnico (citotécnico) e auxiliar de Citologia, respectivamente.

2.2 – DA CITOTECNOLOGIA

O Ensino da Citotecnologia no Brasil deveu-se à necessidade da formação deste pro-

fissional, a fim de atuar no Programa Nacional de Controle do Câncer.

É um dever assinalar que o referido programa foi implantado em 1972, pela Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas. Naquela ocasião, foi elaborado um documento por uma equipe de técnicos, assessorada pela OPAS, a qual dimensionou as prioridades para a realidade brasileira, fixando as normativas do programa:

- Implantação do Sistema
- Ensino e Pesquisa
- Prevenção e Detecção
- Tratamento

Observou-se que, para desenvolver as atividades do controle do câncer, além de uma estrutura administrativa capaz de desenvolver o programa, impunha-se a qualificação do pessoal médico e não médico para desenvolver o programa planejado.

Em Auditoria Técnica Científica realizada em 1976 pela D.N.C. foi identificado o posicionamento do técnico de citologia em relação ao mercado de trabalho nacional.

Resultou deste levantamento a oficialização de 4 Centros de Treinamento em Citotecnologia na área do Ministério da Saúde e outros em Entidades Particulares devidamente credenciadas pela D.N.C.

Em face do exposto, a Divisão Nacional do Câncer concluiu que era indispensável criar a habilitação de Técnico (Citotécnico) e a qualificação do Auxiliar em Citologia, bem como o estabelecimento de currículo mínimo para os dois casos.

2.2.1 – Grupo de Citotecnologia

Por esse motivo, a Divisão Nacional do Câncer constituiu, em 17/01/77, o Grupo

de Trabalho em Citotecnologia, que recebeu a incumbência de:

- caracterizar o Técnico em Citologia (Citotécnico);
- caracterizar o Auxiliar em Citologia;
- formular a proposta para criação da habilitação e qualificação para o trabalho, respectivamente;
- definir atribuições e limitações desses profissionais, estabelecendo relações com os demais profissionais da área de Citopatologia;
- formular a proposta curricular.

2.2.2 — Caracterização por Nível Profissionalizante:

— Técnico em Citologia (Citotécnico) —

A formação de Técnico em Citologia (Citotécnico) objetiva habilitar pessoal, a nível de 2º grau, a uma área de Saúde, para realizar leitura inicial das preparações citológicas (escrutinação ou "screening").

Essas preparações, após a leitura inicial, são encaminhadas ao Citopatologista, responsável por todos os diagnósticos.

A formação do Técnico em Citologia (Citotécnico) assume maior importância por conta da valiosa contribuição que presta ao Médico Citopatologista. Convém ressaltar, porém, que sua preparação para o exercício profissional exige treinamento contínuo e especializado.

— Auxiliar de Citologia — a formação do Auxiliar em Citologia objetiva qualificar pessoal, a nível de 1º grau, para executar tarefas estritamente ligadas ao processamento técnico de amostras necessárias ao diagnóstico citológico.

2.2.3 — Atividades Características da Área de Citopatologia, por nível Profissional.

Cabe aos Técnicos de Citopatologia:

- Verificar a qualidade do material a ser processado;
- Verificar o registro, a identidade e o preenchimento das requisições;
- Numerar as lâminas, preparando o material para coloração e montagem, etiquetando e encaminhando para o Setor de diagnóstico;
- Solicitar as soluções e corantes;
- Executar outras tarefas correlatas.

Cabe aos Citotécnicos:

- Realizar a leitura de todas as preparações citopatológicas e encaminhar os casos de citologia anormal (displasias, Ca. "In situ" e Ca. Invasivo) ao Citopatologista, com os campos devidamente assinalados;
- Solicitar sempre que se fizer necessário a orientação do citopatologista;
- Participar ativamente da rotina do Laboratório nos setores da recepção, processamento, arquivo e documentação.

O Citotécnico deverá estar capacitado para a leitura de uma preparação citológica, em 6 minutos (68 lâminas em regime de trabalho de 6 horas).

Após a leitura de 5 a 6 casos um descanso visual se impõe.

3. CURRÍCULO / GRUPO DE TRABALHO

O Grupo de Trabalho em Citotecnologia,

anteriormente mencionado, desenvolveu as discussões iniciais em termos de definir o perfil profissiográfico do Técnico e do Auxiliar em Citologia, cuja habilitação ao trabalho, respectivamente, se pretende criar.

Após essa tarefa, coube ao Grupo elaborar a proposta curricular para as duas categorias profissionais, considerando:

1. Na Lei nº 5.692:

1.1 — os objetivos gerais do ensino do 2º grau;

1.2 — o objetivo específico referente à profissionalização nesse Grau de ensino;

1.3 — as matérias do núcleo comum;

2. A Resolução nº 02/CFE — mínimo estabelecido em termos de carga horária para

a formação do Auxiliar;

3. as regras para composição do currículo pleno fixadas no parecer nº 353/71, do Conselho Federal de Educação;

4. as atividades peculiares da Área de Saúde e específicas da Citotecnologia.

A partir daí, foram selecionadas as disciplinas instrumentais e profissionalizantes, para compor a parte do currículo relativa à formação especial, destinada a cada uma das categorias profissionais propostas. Na parte referente à Educação Geral, foram atendidas as normas estabelecidas no Parecer nº 353/71 CFE.

3.1 — CONTEÚDO PROGRAMÁTICO (Anexos 3.1.1 e 3.1.2)

3.1.1 — DO TÉCNICO EM CITOLOGIA (CITOTÉCNICO)

O CONTEÚDO PROGRAMÁTICO É CONSTITUÍDO DE UMA PARTE DE EDUCAÇÃO GERAL E OUTRA DE FORMAÇÃO ESPECIAL, COM A SEGUINTE DISTRIBUIÇÃO:

MATÉRIAS DE EDUCAÇÃO GERAL		FORMAÇÃO ESPECIAL	
		INSTRUMENTAIS	PROFISSIONALIZANTES
Comunicação e Expressão $\frac{C}{12} \frac{H}{360}$	Língua Portuguesa Literatura Brasileira Língua Estrangeira Educação Artística		
Ciências $\frac{C}{10} \frac{H}{300}$ Estudos Sociais $\frac{C}{8} \frac{H}{240}$	Matemática Ciências Físicas e Biológicas Geografia/História O.S.P.B. E.M.C.	Anatomia Histologia Fisiologia Patologia Geral	
Educação Física $\frac{C}{9} \frac{H}{270}$			
Total de Créditos	1C = 30 h 39C = 1.170 h 82 = 2.760 horas	Prática Profissional (Estágio Supervisionado)	Organização e Métodos Citopatologia Saúde Comunitária Comportamento Profissional e Social $\frac{C}{33} \frac{H}{990}$ 1C = 60h 10C = 600h $\frac{C}{43} \frac{H}{1.590h}$

3.1.2 – DO AUXILIAR EM CITOLOGIA

O CONTEÚDO PROGRAMÁTICO REFERENTE À EDUCAÇÃO GERAL SERÁ DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO VIGENTE E O DA FORMAÇÃO ESPECIAL TERÁ A SEGUINTE DISTRIBUIÇÃO:

– FORMAÇÃO ESPECIAL: QUALIFICAÇÃO AO TRABALHO

- ORGANIZAÇÃO E MÉTODOS
- CITOTECNOLOGIA
- COMPORTAMENTO PROFISSIONAL E SOCIAL
- SAÚDE COMUNITÁRIA
- ESTÁGIO SUPERVISIONADO (1C = 60 hs)

1C = 30 hs	C	H
	10	300
	1	60 (estágio)

4. CONCLUSÕES

Com esta exposição, esperamos ter atendido o objetivo a que nos propusemos e, ao encerrar, reafirmamos que o Ensino da Citotecnologia tem dois enfoques bem caracterizados:

4.1 – Formação de Pessoal para uma função definida;

4.2 – Reconhecimento da função proposta como categoria profissional.

– Quanto ao primeiro, a procura de técnicos para prestar concurso junto à Sociedade Brasileira de Citologia – “Prova de

Suficiência” – atesta muito bem que a formação dos técnicos em Citologia tem sido crescente;

– O segundo, reconhecimento como categoria profissional, constitui uma preocupação governamental em regulamentar esta profissão.

A criação do Grupo de Trabalho para estudar o assunto, a elaboração da Grade Curricular e o encaminhamento da mesma aos Órgãos competentes demonstram o interesse que o Ministério tem em atender às aspirações de todos aqueles que cuidam, se interessam e apoiam a citotecnologia.

SUMMARY

The Cytotechnology teaching approach is on importance of the Cytopathology as a speciality inserted in the Pathology. The Cytopathology characterization and activities by professional level are focused.

A Curriculum Grade is proposed to standardize the technicians' formation and their professional acknowledgment in the field of Cytology.

BIBLIOGRAFIA

- A Manual of Cytotechnology — Maryland Committee for Careers in Medical Technology 3 ed. 1967.
- COX, Haymard S — Medical Cyto — Technology. London. Butterworths 65 p. 1968.
- I Curso Para Formação de Citotécnico. Recife. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. FUSAM. CETRE, 1973.
- _____. Critérios de Avaliação. Recife. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. FUSAM. CETRE, 1973.
- KENDALL, R. E. — An Aid in the Teaching of Cytology. Amer. J. Clin. Path. 37 : 557-558, 1962.
- Otis, Richard D; Griswold Anne L; Nans Jean N. Careers in Cytotechnology Seventeen Years Experience. Baltimore Acta Cytologica. 15 (4) 347-350, 1971.
- Projeto do Programa de Controle de Câncer Cérvico-Uterino de Pernambuco. Março, 1973.
- Proposta para criação da habilitação de Técnico em Citologia (citotécnico) — DND/CD, 1977/ 21 p.
- Teoria Y Pratica de la Educacion Sanitaria en la lucha contra el cáncer. Serie de Informes Técnicos, de la Vicc. Vol. 10 — Ginebra 1974, 123 p.
- Voluntary Laboratory Accreditation Program — Accreditation Criterios — Cytotechnologist Bulletin USA. Volume X number 1.1/14, 1973, ASCB.

Verificação das Curvas de Isodose de uma Unidade de Cobalto "Eldorado 78"

Antonio Carlos Alexandre *
Claudio Hissao Sibata **
Carlos Eduardo de Almeida ***

*
**

ALEXANDRE, A. Carlos. Verificação das Curvas de Isodose de uma Unidade de Cobalto "Eldorado 78".
Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (4) : 47 – 59 – Julho/Agosto, 1978.

Centro de Oncologia Campinas – Departamento de Física Médica – Faculdade de Ciências Médicas da PUC
de Campinas

RESUMO: Com a finalidade de se avaliarem as curvas de isodose fornecidas pelo fabricante da unidade de Cobalto 60 "Eldorado 78" nº 34, foram efetuadas medidas de dose em profundidade e em uma linha perpendicular ao raio central na profundidade de 5cm com e sem filtro em cunha para diversos tamanhos de campo.

Os dados relativos à porcentagem de dose profunda obtidos experimentalmente e através das curvas de isodose fornecidas pelo fabricante foram comparados com os dados do Suplemento nº 11 do British Journal of Radiology. A comparação mostra uma boa concordância entre os dois primeiros e um desvio de até 5mm, entre os pontos 50%, em relação aos valores publicados pelo B. J. R..

Entre os perfis de feixe experimentais e os obtidos através das curvas de isodose fornecidas pelo fabricante, também foi encontrado um desvio de até 2mm na região de dose de 50%.

Uma tabela de porcentagem de dose profunda foi obtida a partir dos dados experimentais.

I -- INTRODUÇÃO

Nos tratamentos radioterápicos, é muito importante o conhecimento das características do feixe para a determinação exata da dose absorvida em vários pontos. Com esse objetivo, na instalação de um novo aparelho várias verificações devem ser feitas, sendo uma das mais importantes a das curvas de isodose que acompanham o aparelho para decisão quanto à sua utilização clínica. Para isso, medidas de dose em profundida-

de para diversos tamanhos de campo em um "phantom" de água foram efetuadas e comparadas com os valores obtidos das curvas de isodose fornecidas pelo fabricante bem como com os do Suplemento nº 11 do British Journal of Radiology.

* Residente do Departamento de Física Médica
** Chefe da Divisão de Dosimetria Clínica
*** Chefe do Departamento de Física Médica

II – MATERIAL E MÉTODO

Considerando-se que as curvas fornecidas foram obtidas com uma câmara Farmer de $0,6\text{cm}^3$ e as medidas neste trabalho foram efetuadas com câmaras de características diferentes com relação a volume, diâmetro e tensão de polarização, diferenças poderiam ser esperadas em regiões de alto gradiente de dose. Entretanto, tais diferenças não foram verificadas. Os sistemas utilizados foram:

1 – Eletrômetro Victoreen modelo 555, com câmara 555-100-IC de $0,58\text{cm}$ de diâmetro e $2,1\text{cm}$ de comprimento com volume de $0,1\text{cm}^3$, com 40 volts de polarização cujo sinal era lido em um voltímetro digital de 3,5 dígitos.

2 – Eletrômetro Keithley modelo 602, com câmara Spokas de $1,14\text{cm}$ de diâmetro e $1,96\text{cm}$ de comprimento com volume de $0,5\text{cm}^3$, com 300 volts de polarização cujo sinal era lido também através de um voltímetro digital de 3,5 dígitos.

As medidas foram realizadas em um "phantom" de água com sua superfície distante 80cm da fonte. Uma unidade de posicionamento automático "Scanditronix" foi usada para deslocar a câmara de ionização paralela e perpendicularmente ao feixe (figs. 1 e 2).

Para cada tamanho de campo, foram realizadas medidas de perfil de feixe a 5cm de profundidade com e sem filtro em cunha, para serem comparadas com aquelas obtidas a partir das curvas de isodose. Porcentagens de dose profunda foram também obtidas para serem comparadas com os dados do Suplemento nº 11 do B.J.R. e das curvas de isodose.

III – RESULTADOS

III.1 – Perfil do Feixe

– Nas medidas de perfil de feixe sem filtro em cunha, os dados experimentais e os fornecidos pelo fabricante apresentaram uma boa concordância, mostrando um desvio de até 1mm no limite do campo projetado a 5cm de profundidade, onde a porcentagem de dose está na região de 50% (com relação à dose máxima, isto é, a dose no raio central a $0,5\text{cm}$ de profundidade) (fig. 3).

– Nas medidas de perfil de feixe com filtro em cunha, entre os dados experimentais e os fornecidos pelo fabricante encontramos um desvio de até 2mm no limite do campo projetado a 5cm de profundidade (fig. 4). Para três tamanhos de campo as curvas se apresentaram inteiramente deslocadas cerca de 4mm (fig. 5). Foi verificado que para estes o raio central das curvas fornecidas estava fora de sua posição correta.

As medidas foram realizadas a 5cm de profundidade² a fim de minimizar os efeitos de radiação secundária proveniente do colimador desta unidade.

III.2 – Porcentagem da Dose Profunda no Raio Central

No estudo da porcentagem de dose profunda ao longo do raio central, foi encontrado um desvio de até 5mm , entre os pontos de 50%, na comparação dos dados da tabela do Supl. nº 11 do B.J.R. e os obtidos das curvas de isodose (fig. 6a). As últimas mostram boa concordância com os valores experimentais (fig. 6b). Dentre as curvas fornecidas foi observada uma discor-

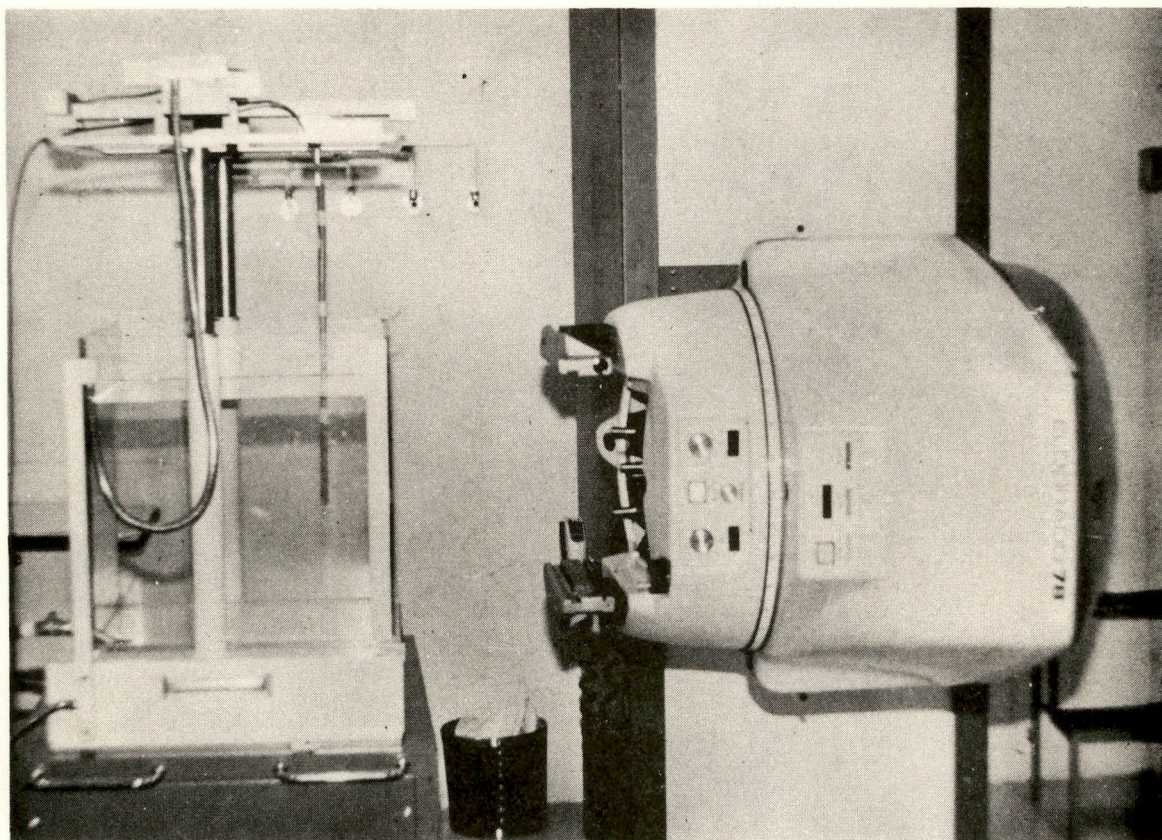


Fig. 1 — Arranjo utilizado para a realização das medidas.

dância apreciável entre os valores no raio central para os campos $(\bar{5} \times 15)$ e $(5 \times \bar{15})$ cm, onde um deslocamento de 8mm entre os

pontos de 50% (fig. 7a) pode ser facilmente observado. A curva correta é para o campo $(\bar{5} \times 15)$ como é apresentado na fig. 7b.

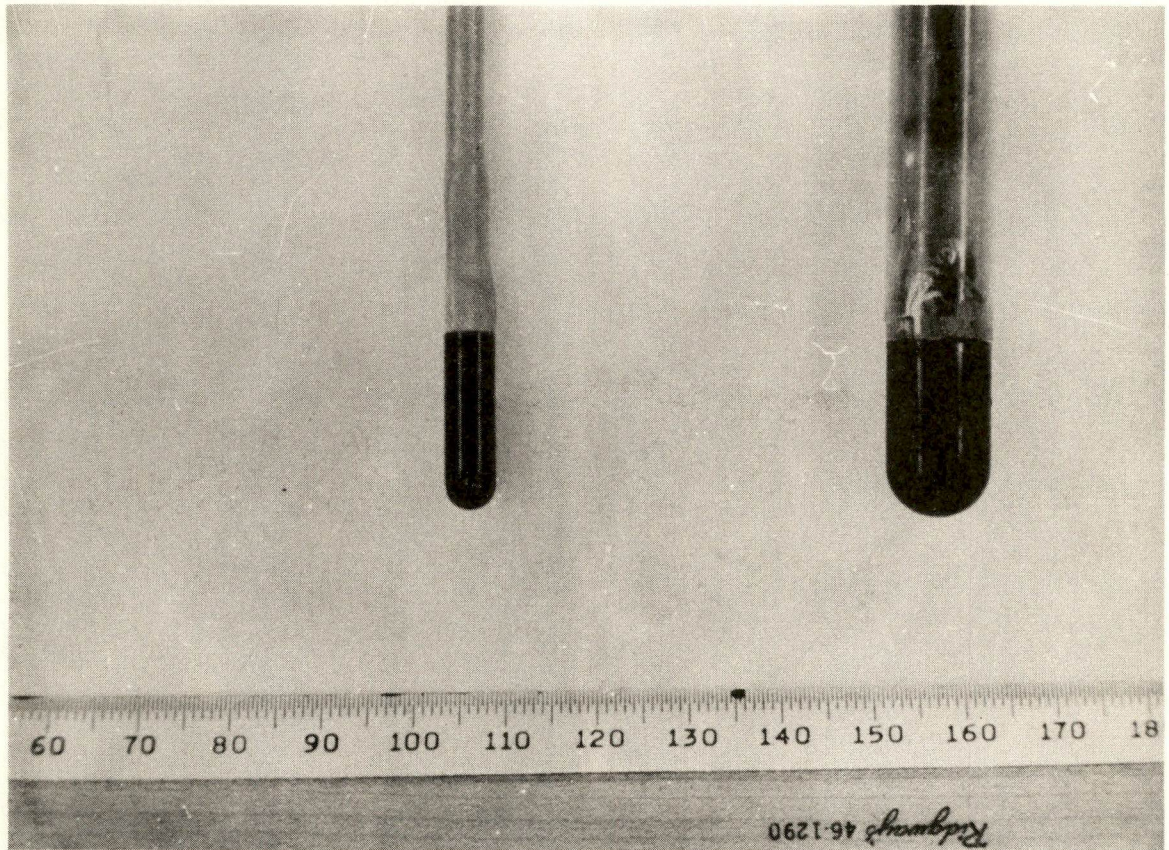


Fig. 2 — Câmaras utilizadas: Esq. — câmara 555-100-IC; Dir. — câmara Spokas.

IV — CONCLUSÃO

De uma maneira geral, as curvas de isodose fornecidas pelo fabricante estão em concordância com os dados experimentais.

Entretanto, foram observadas discrepâncias significativas em algumas curvas, como: 1 — descentralização do raio central de curvas com filtro em cunha; 2 — discordância de

Fig. 3 — Perfil de Feixe sem filtro em cunha na profundidade de 5cm. Dados experimentais e obtidos através das curvas de isodose fornecidas pelo fabricante.

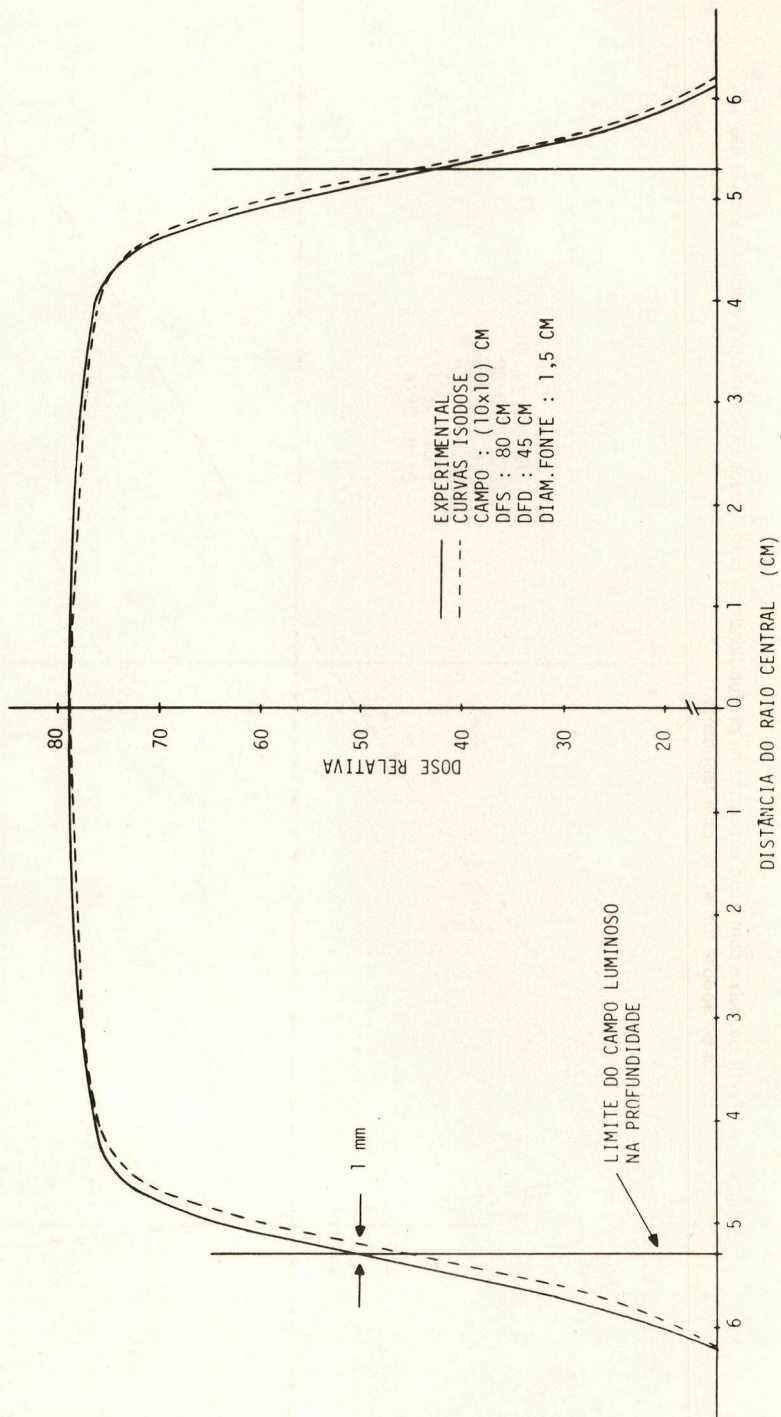


Fig. 4 — Perfil de feixe com filtro em cunha na profundidade de 5cm. Dados experimentais e obtidos através das curvas de isodose fornecidas pelo fabricante.

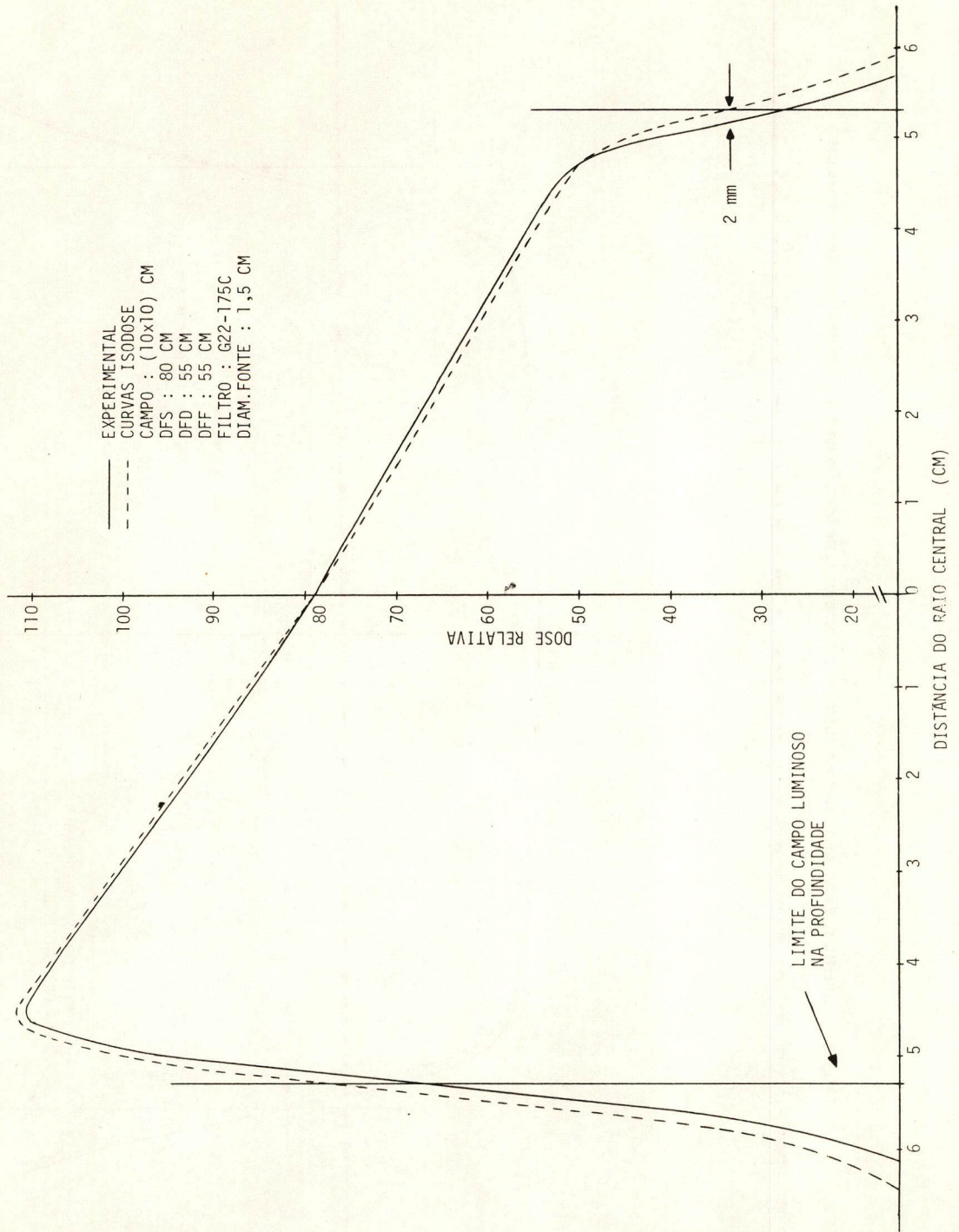


Fig. 5 — Perfil de Feixe com filtro em cunha na profundidade de 5cm. Dados experimentais e obtidos através das curvas de isodose fornecidas pelo fabricante.

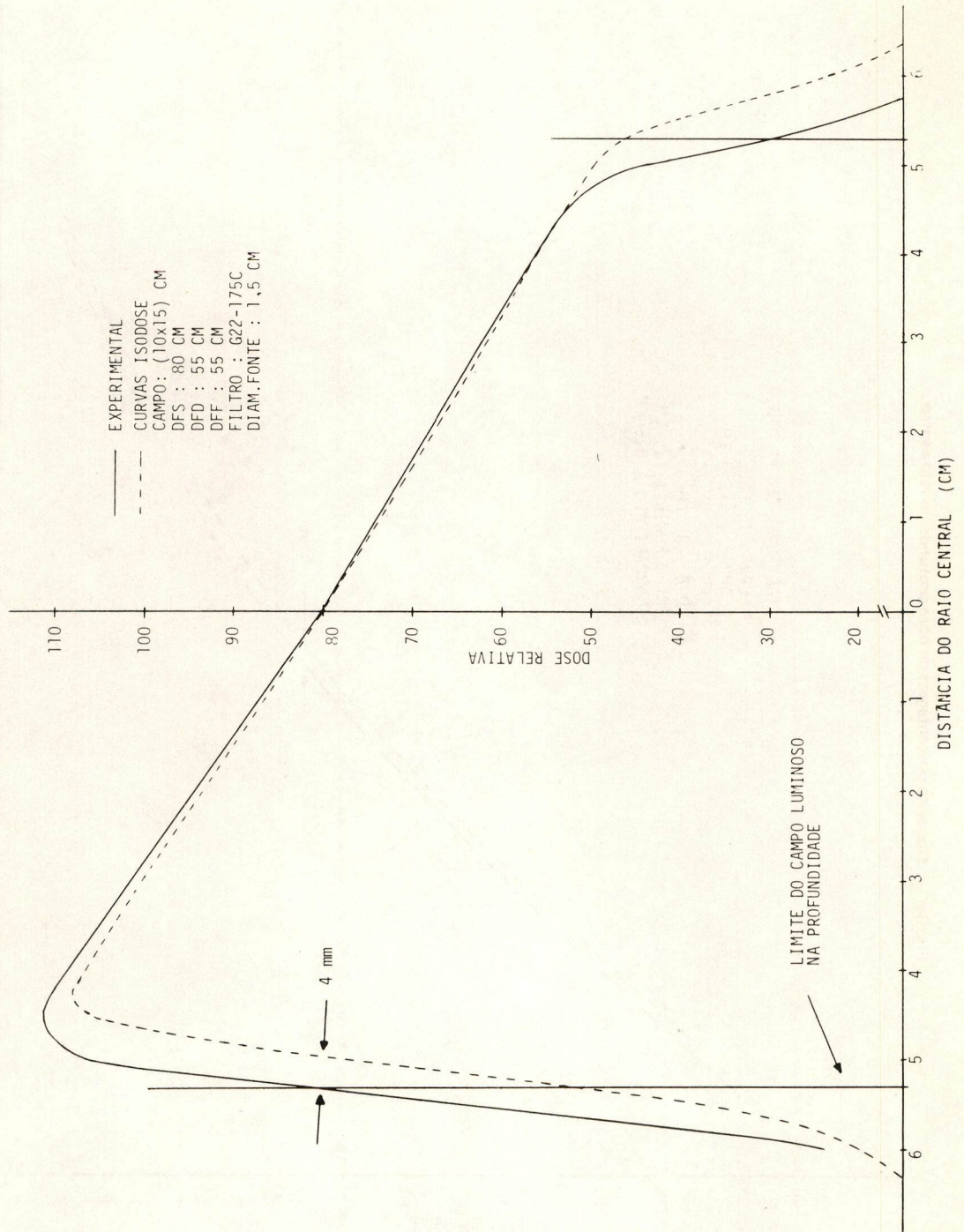


Fig. 6a. — Dados de porcentagem de dose profunda no raio central.

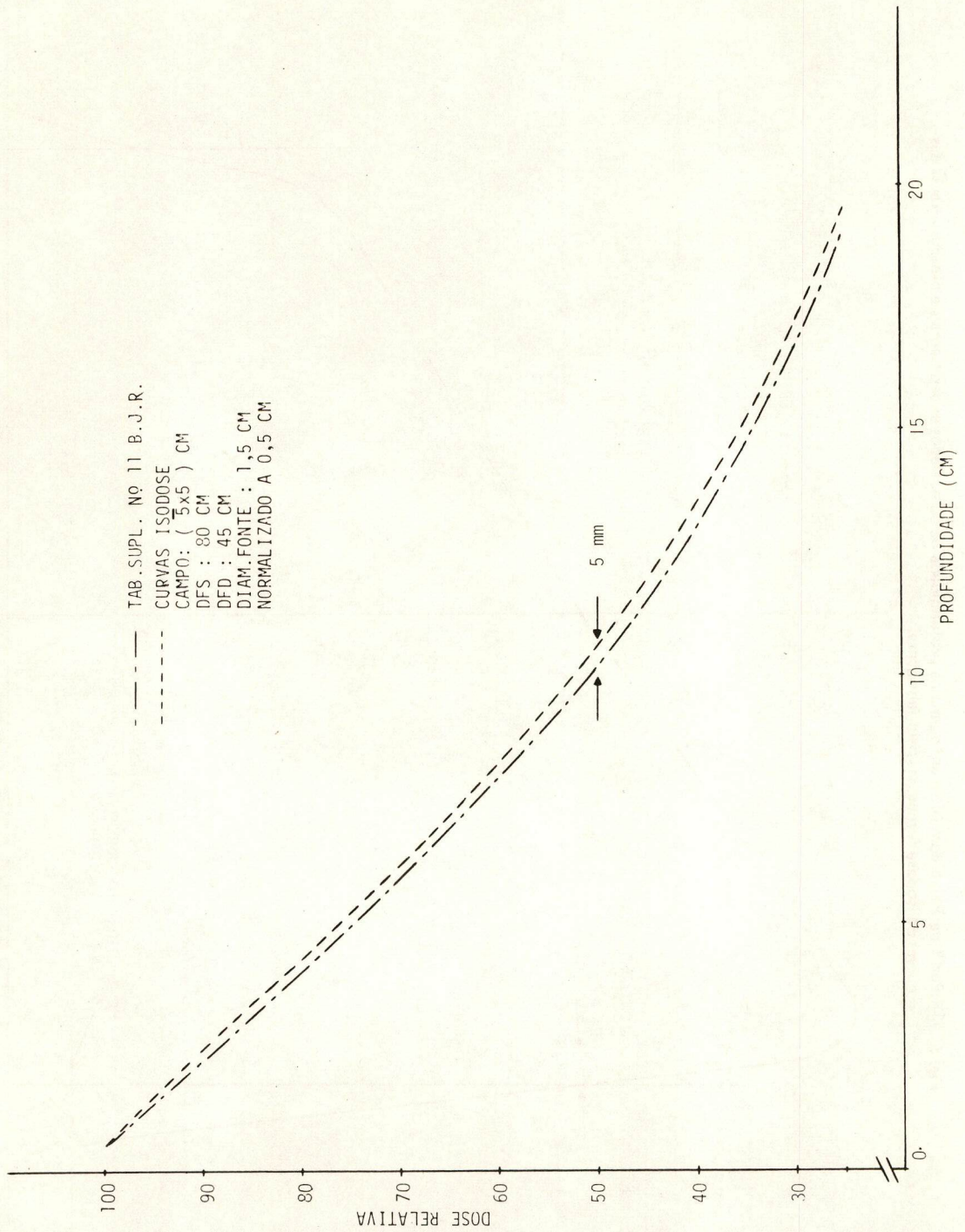


Fig. 6b — Dados de porcentagem de dose profunda no raio central normalizados a 5cm de profundidade.

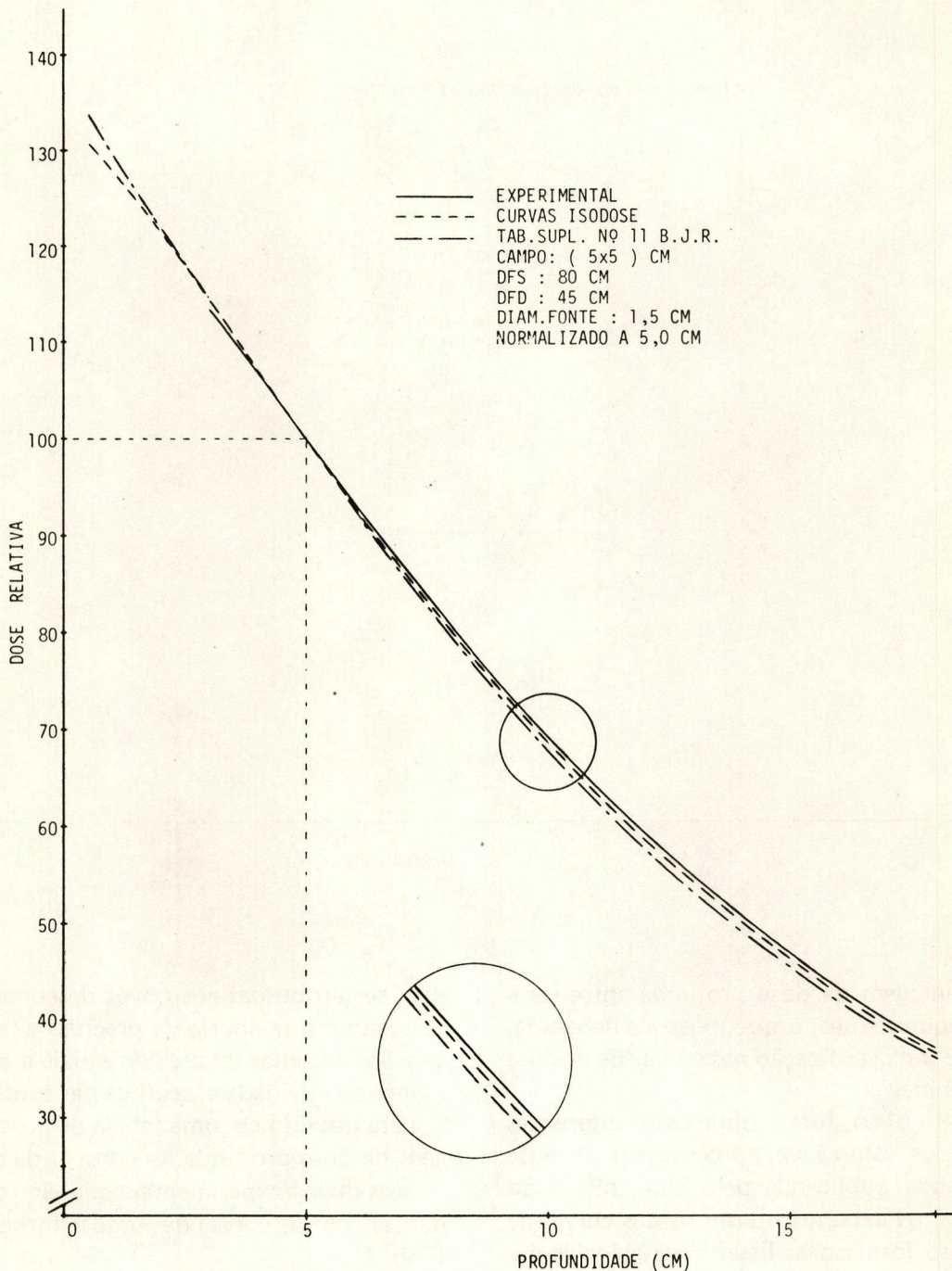
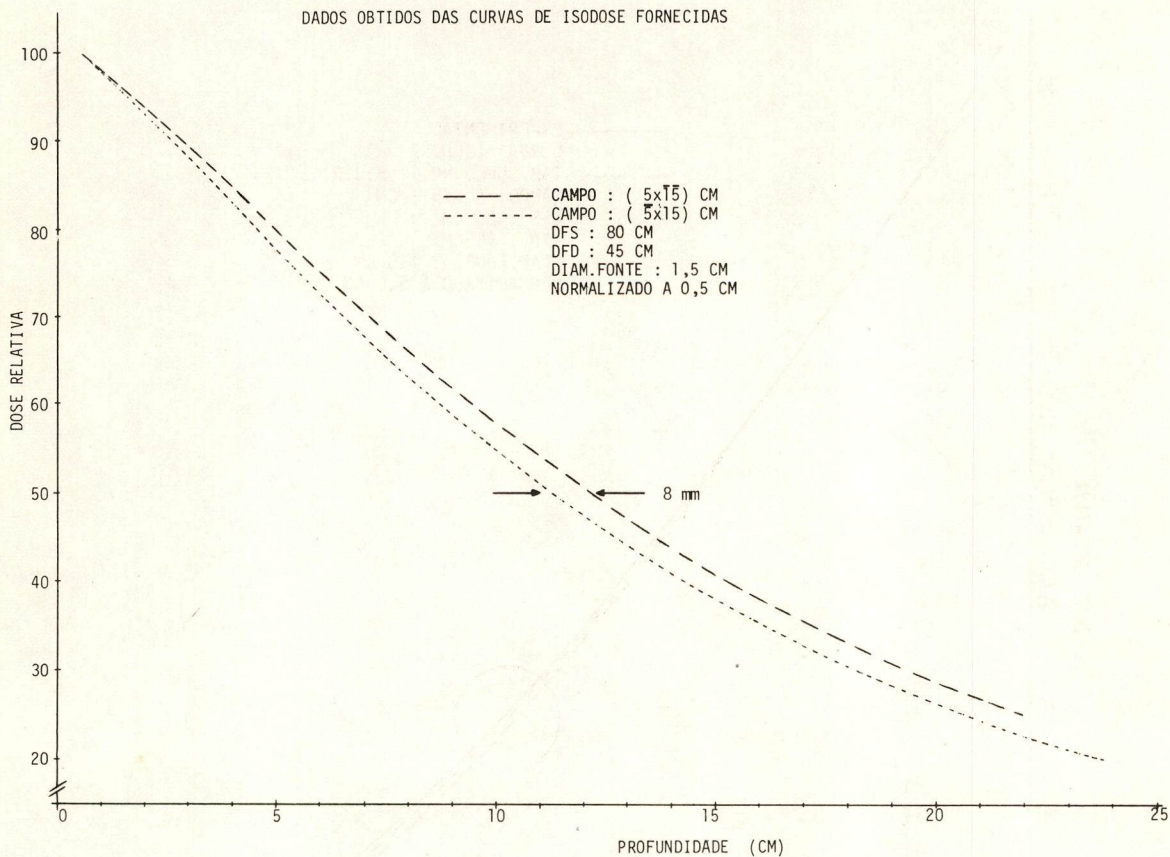


Fig. 7a — Não coincidência da porcentagem de dose profunda no raio central para campos equivalentes, entre as curvas fornecidas pelo fabricante.



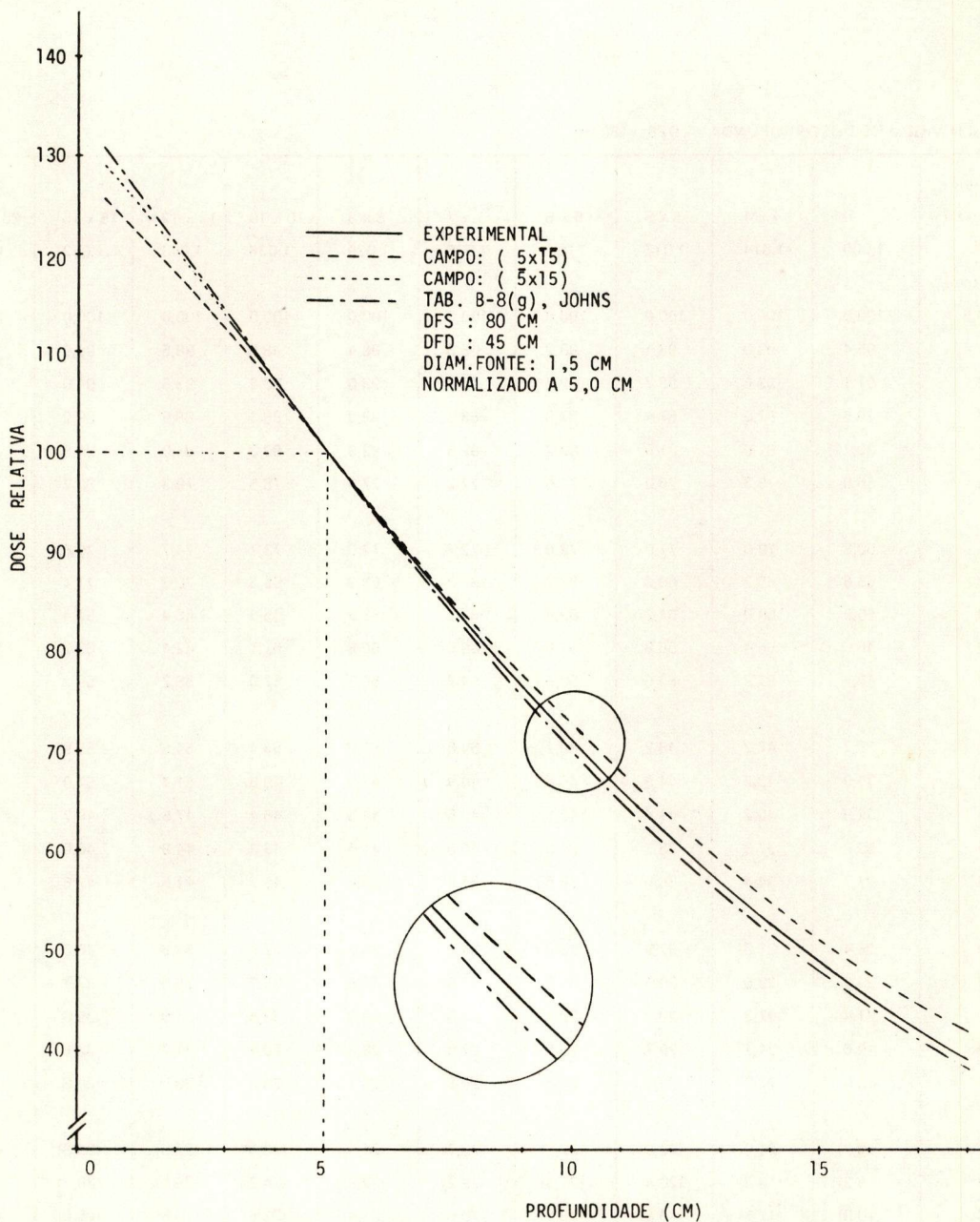
porcentagem de dose profunda entre campos equivalentes; o que mostra a necessidade de uma verificação nas curvas de isodose fornecidas.

Além disso, foram observadas diferenças entre os valores de porcentagem de dose profunda publicados pelo Supl. nº 11 do B.J.R., os experimentais e os das curvas de isodose fornecidas. Essas discrepâncias po-

dem ser atribuídas aos novos desenhos dos colimadores, melhoria da precisão e resolução dos sistemas de medida atuais e ao aumento da atividade específica das fontes.

Para uso clínico, uma tabela de porcentagem de dose profunda foi construída a partir dos dados experimentais que são coincidentes com as curvas de isodose fornecidas (Tab. 1).

Fig. 7b — Mesmos dados da Fig. 7a comparados com os dados experimentais e tabelados³, mostrando a coincidência da curva experimental e curva para o campo (5x15). Normalização feita a 5cm de profundidade.



Tab. 1 — Tabela de porcentagem de dose profunda obtida através dos dados experimentais coincidentes com as curvas de isodose, para a unidade de Cobalto "Eldorado 78" n.º 34.

PORCENTAGEM DE DOSE PROFUNDA DFS = 80 cm

Tamanho										
Campo (cm)	0	4 x 4	5 x 5	6 x 6	7 x 7	8 x 8	10 x 10	12 x 12	15 x 15	20 x 20
BSF	1,000	1,014	1,017	1,021	1,025	1,029	1,036	1,043	1,052	1,061
Prof. (cm)										
0,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	95,4	98,0	98,1	98,2	98,3	98,4	98,5	98,5	98,5	98,5
2	87,1	92,6	92,7	92,8	92,9	93,0	93,2	93,5	94,0	94,0
3	79,5	87,0	87,4	87,8	88,0	88,0	88,3	88,9	89,2	89,6
4	72,7	81,0	81,9	82,2	82,5	82,9	83,3	84,0	84,8	85,2
5	66,5	75,3	76,0	77,0	77,2	77,9	78,5	79,3	80,2	80,8
6	60,8	70,0	71,0	72,0	72,2	72,9	73,7	74,7	75,8	76,4
7	55,6	65,2	66,3	67,2	67,9	68,3	69,3	70,3	71,4	72,1
8	50,9	59,9	61,2	62,4	63,2	63,9	65,0	66,4	67,4	68,0
9	46,6	55,4	56,8	57,8	58,5	59,5	61,1	62,4	63,2	64,0
10	42,7	51,3	52,5	53,6	54,7	55,5	57,0	58,2	59,3	60,2
11	39,2	47,2	48,2	49,7	50,8	51,9	53,4	54,5	55,9	56,6
12	35,9	43,5	44,8	45,8	46,9	47,9	49,6	51,1	52,0	53,2
13	32,9	40,2	41,4	42,5	43,5	44,5	46,4	47,5	48,7	50,0
14	30,2	37,3	38,5	39,5	40,5	41,5	43,2	44,8	46,0	47,0
15	27,7	34,4	35,6	36,6	37,6	38,6	40,2	41,5	42,8	44,2
16	25,4	31,8	32,9	33,9	34,8	35,7	37,4	38,8	40,0	41,5
17	23,3	29,5	30,5	31,5	32,5	33,5	35,2	36,5	37,7	39,0
18	21,4	27,3	28,2	29,1	30,0	30,9	32,5	34,0	35,0	36,7
19	19,6	24,7	25,7	26,8	27,8	28,8	30,4	31,7	32,8	34,6
20	18,0	22,9	23,8	24,8	25,8	26,7	28,2	29,5	30,8	32,6
21	(16,7)	(21,0)	(22,0)	(22,9)	(23,7)	(24,5)	(26,0)	(27,3)	(28,8)	(30,7)
22	(15,3)	(19,3)	(20,4)	(21,3)	(22,2)	(22,9)	(24,2)	(25,5)	(26,7)	(28,8)
23	(10,8)	(17,6)	(19,0)	(19,9)	(20,6)	(21,4)	(22,6)	(23,8)	(25,0)	(27,1)

SUMMARY

In order to evaluate the isodose curves furnished by the manufacturer with "Eldorado 78" Telecobalt unit, measurements of the percentage depth dose in the central ray and beam profile at 5cm depth were done.

The experimental values of the percentage depth dose and from isodose curves furnished by the manufacturer were compared with those values published by British Journal of Radiology Supplement 11 and a disagreement was found in some cases.

The experimental values beam profile were compared with those obtained from isodose curves furnished by the manufacturer.

A table of percentage depth dose were made from the experimental values for clinical use.

BIBLIOGRAFIA

- 1) British Journal of Radiology Supplement nº 11.
- 2) ICRU (1973). International Commission on Radiations Units and Measurements, Measurement of Absorbed Dose in a Phantom Irradiated by a Single Beam of X or Gamma Rays, ICRU Report 23 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington).
- 3) JOHNS, H., and CUNNINGHAM, J.: The Physics of Radiology (3d ed.; Springfield, 111., Charles C. Thomas, Publisher, 1969).

Diferenciação Celular — Um Problema em Oncologia

A. M. Silvano Filho *

SILVANO, A. M. Diferenciação Celular — Um Problema em Oncologia. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28(4) : 61 — 73 — Julho/Agosto, 1978.

“Two cells are differentiated with respect to each other, if while they harbour the same genome pattern, protein which they synthesize is different”. Jacob e Monard, 1963.

“An understanding of differentiation and growth is clearly a prerequisite to a basic solution of cancer problem”. Tyler. 1963.

SUMÁRIO: Este trabalho é uma revisão do processo da diferenciação celular, focado, de modo especial, em nível molecular. O câncer pode ser considerado como uma doença da regulação gênica, fruto de uma aberrante modificação da expressão gênica. Algumas situações práticas, fora o câncer, são também consideradas no escrito, como, por exemplo, a metaplasia e a gradação histológica dos tumores malignos.

Quando num grupo homogêneo de iguais características, sobressai-se uma unidade com aspecto distinto, diz-se que esta unidade é diferente. Ser diferente é, assim, tornar-se desigual, ganhar novas qualidades, distintas do comum.

O organismo humano é formado, fundamentalmente, de células diferentes no aspecto e nas suas funções. E toda esta complexidade resulta de uma única célula — o ovo.

No curso da gênese do novo ser, as células primitivas — os **blastômeros** vão, progressivamente, e ao mesmo tempo, tomando-se diferentes, num crescimento desigual, mas harmônico. Todas as mudanças surgidas nas células são feitas dentro de um **programa** pré-estabelecido, de maneira que o novo ser repete os pais nas qualidades genéricas. Este fenômeno de surgirem novos e diferentes tecidos a partir de blastômeros, na fase embrionária, foi denominado **determinação**. (17).

Citodiferenciação também é referido como “**modulação**” ou “**expressão**” por Weiss (32). Define-se como a formação de um tecido a partir de elementos comuns, denominados de **células indiferenciadas** ou “**stem cells**”, no organismo já desenvolvido. Esta modificação é normal e fisiológica-

mente irreversível e a célula, uma vez iniciados os fenômenos de transformação, atinge o ponto culminante de sua programação — em termos morfológicos e funcionais. Persiste neste estado de completa diferenciação, para morrer depois, sem reversibilidade. Diferenciação é, deste modo, a faculdade da célula primitiva ou indiferenciada adotar novo sentido morfológico funcional, passando por vários estádios até alcançar o máximo para o qual foi programada. Pode-se também dizer que é a progressão do simples para o complexo; do homogêneo para o heterogêneo (14). Kauffman (22) considera a diferenciação como a adoção de um modo estável de conduta biológica por parte da célula.

A célula inicial de onde se desenvolvem as demais para a diferenciação é conhecida como **célula indiferenciada**, **célula de reserva**, “**stem cell**”, **célula fonte**, **célula tronco**, ou **célula mãe**.

Na nomenclatura usam-se as terminações **gonias** ou **blastos** como indicativos de células indi-

* Prof. livre de Histologia e Embriologia, de Anatomia e Fisiologia Patológica da Fac. Med. Univ. Federal da Bahia — Patologista do Hospital Ana Nery — INAMPS, Bahia — Da Comissão de Oncologia do INAMPS. BA.

ferenciadas. Por exemplo, linfoblasto expressa a célula primitiva ou precursora do linfócito; espermatogonia, por sua vez, é a célula fonte ou indiferenciada da linhagem sexual masculina. De outro lado encontra-se na literatura médica "**epitélio germinativo**", com alusão à capacidade proliferativa destas células indiferenciadas.

Usemos agora uma linguagem figurativa para tornar o problema simplificado. Uma manga, fruto da *Mangifera indica*, inicia seu desenvolvimento como uma flor, na sua inflorescência, depois de fecundada. Em cerca de 3 — 4 meses passa por várias fases: "manguinha", "manga maior", "manga de-verde", por fim "manga madura", como posto na figura 1. (Pág. 63)

Em termos comparativos, a flor seria a célula indiferenciada, a manga maior, a manga de-verde, fases intermediárias e a manga madura, ponto máximo de desenvolvimento do fruto, seria a célula diferenciada. Todo o caminho do desenvolvimento constitui a **citodiferenciação** e a manga madura, comparativamente, a **célula diferenciada**, o produto acabado.

Voltemos, agora, a um exemplo prático na histologia. O epitélio escamoso do ectocérvice está representado na figura 1-A. Como se vê, no limite epitélio-conjuntival, marcado por uma membrana especial de adesão e trocas (membrana basal) as células colunares, chamadas de "**células basais**", dispõem-se em única série. As células basais são as células indiferenciadas ou "**tronco**", de onde se originam as **células intermediárias**. Por fim, na superfície do epitélio, surpreendem-se células escamosas, produto acabado do destino programado — a **célula diferenciada**.

Tsanev e Sandov (30) utilizam uma nomenclatura especial para firmar as etapas:

Células basais — são **prediferenciadas**

Células intermediárias — são **protodiferencia-**

das

Células superficiais — são **diferenciadas**

Como se poderá concluir, as células indiferenciadas têm relação N/P reduzida, com núcleos grandes e hipercromáticos e são capazes de pronta

divisão, pois têm maior quantidade de DNA.

A célula basal divide-se por mitose nodal (*).

Essa diferenciação, desde célula basal até célula escamosa diferenciada, chama-se de "diferenciação malpighiana", pois foi descrita por M. Malpighi, notável histologista primevo italiano (1628-1694).

Enquanto se procede à **diferenciação malpighiana**, as células intermediárias tornam-se cheias de glicogênio. Em algumas circunstâncias, a diferenciação continua até a formação de uma célula cornificada. A célula basal é, então, a célula menos diferenciada ou indiferenciada ou prediferenciada; a célula escamosa, a célula diferenciada. Pode-se relacionar diferenciação com plenitude funcional. Ser diferenciada é, assim, ser célula madura, em plena atividade funcional.

CICLO CELULAR E DIFERENCIAÇÃO

Bizzozero G., um erudito histologista italiano (1846-1901), reconheceu no organismo humano três grupos celulares principais, de acordo com a capacidade de divisão:

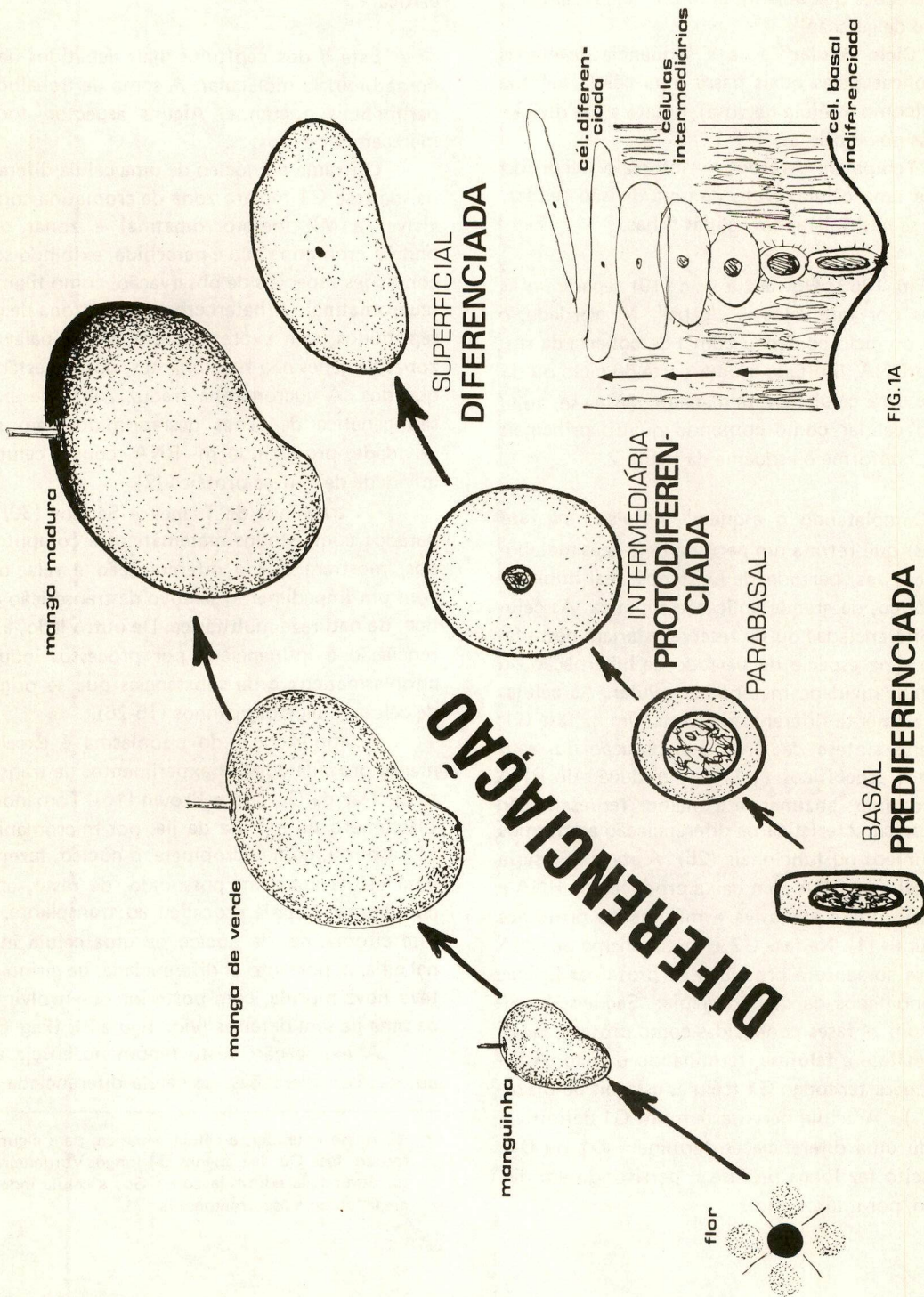
1. **células lábeis** — células que constantemente se dividem como, por exemplo, as células que dão origem aos elementos figurados do sangue.

2. **células estáveis** — as que se mantêm em atividade funcional, somente se dividindo quando submetidas a estímulos especiais. Exemplo: células hepáticas.

3. **células perenes** — aquelas sem capacidade de divisão; são permanentes. A lesão destas células determina sua perda definitiva, sem substituição (ex.: células nervosas ou neurônios).

Pode-se afirmar que tanto mais diferenciada, menor a capacidade de divisão da célula. A célula nervosa, por exemplo, da mais alta diferenciação, não se divide.

* Mitose nodal — mitose de onde resultam duas células filhas, uma das quais é semelhante à célula-mãe. A mitose nodal mantém a **perenidade** da linhagem celular.



Duas definições devem ser preliminares às considerações que adiante se farão: "ciclo celular"; "tempo de geração".

"Ciclo celular" — é a seqüência de etapas metabólicas pelas quais passa uma célula até sua morte (como a célula nervosa), ou até a sua divisão em duas novas células.

"Tempo de geração" — intervalo decorrido até que uma célula, fruto de uma divisão celular, volte a se multiplicar em células-filhas.

Em 1953, Howard e Pelc (19) separaram as mitoses por intervalos — "gaps". Na verdade, o estudo do ciclo começou com a descoberta da síntese do DNA, limitada a uma parte do ciclo ou da vida de uma célula. Desta maneira, define-se, hoje, o ciclo celular como contendo quatro principais etapas, conforme o esquema da figura 2.

Completando o esquema, nota-se uma fase Go (23) que retrata um período de trocas metabólicas restritas, período de existência real dubitativo, **teórico**, de grande aplicação didática. As células indiferenciadas ou de reserva estariam nesta fase, em uma espécie de período de hibernação ou de baixa atividade metabólica celular. As células completamente diferenciadas estariam na fase G1, com alta síntese de RNA e elaboração dos seus produtos específicos (1-11). A tradução do RNA em proteínas, enzimas, é a melhor representação da etapa característica da diferenciação em termos bioquímicos ou funcionais (25). A etapa "S" seria da síntese do DNA com baixa produção de RNA e produção quase exclusiva e mínima de proteínas estruturais (1). Na fase G2, o metabolismo de DNA reduz-se somente à produção de proteínas ligadas aos fenômenos da divisão celular. Segue-se a mitose, com as fases conhecidas como **prófase**, **metáfase**, **anáfase** e **telófase**, terminando o ciclo. A célula poderá ter longo G1 (células estáveis de Bizzozero (*)). A célula nervosa tem um G1 definitivo, fazendo uma diferenciação terminal —DT ou DR. O ovócito faz longa prófase I, persistindo em dicoteno, por muitos anos.

COMO SE FAZ A DIFERENCIAÇÃO (revisão crítica)

Este é dos capítulos mais debatidos na moderna biologia molecular. A soma de trabalhos experimentais é grande. Alguns aspectos, todavia, merecem ser expostos.

O exame do núcleo de uma célula diferenciada, na fase G1 mostra zona de cromatina corada e visível a ML (**heterocromatina**) e zonas outras onde a cromatina não é percebida, exibindo-se, em condições especiais de observação, como filamento (**euromatina**). A heterocromatina é zona de genes reprimidos, sem expressão. Em outras palavras — zonas de genes não funcionantes, porque estão bloqueados. A euromatina traduz zonas de expressão genética de genes desreprimidos, em plena atividade, produzindo m-RNA, com a célula em atividade de síntese protéica (7).

Os trabalhos de Tsanev e Sendov (30), amparados com estudos matemáticos e computadorizados, mostram que a diferenciação é relacionada com um impedimento seletivo da transcrição genética, de natureza multifásica. De outro lado, a diferenciação é influenciada por processos indutivos citoplasmáticos e de substâncias que se originam de células e tecidos vizinhos (15-26).

A importância do citoplasma é excelentemente provada com os experimentos de transplante nuclear de Gurdon e Brown (16). Tomando um blastômero de mórula de jia, por micromanipulação aspirou, com micropipeta, o núcleo, fazendo-o uma célula anuclear, possuindo, de resto, apenas citoplasma. Depois procedeu ao transplante, para este citoplasma, de núcleo de uma célula intestinal ciliada, portanto já diferenciada, de girino e obteve nova mórula, com posterior desenvolvimento de uma jia sem defeitos (vide figura 3). (Pág. 65)

A explicação deste fenômeno enseja as seguintes considerações: na célula diferenciada o ge-

* No nosso entender, a célula hepática, para alguns, como em fase Go, faz apenas G1 longo. Verdadeiramente, dever-se-ia admiti-la como Go, a célula indeferenciada, como a espermatogonia.

EXPERIMENTO DE GURDON E BROWN

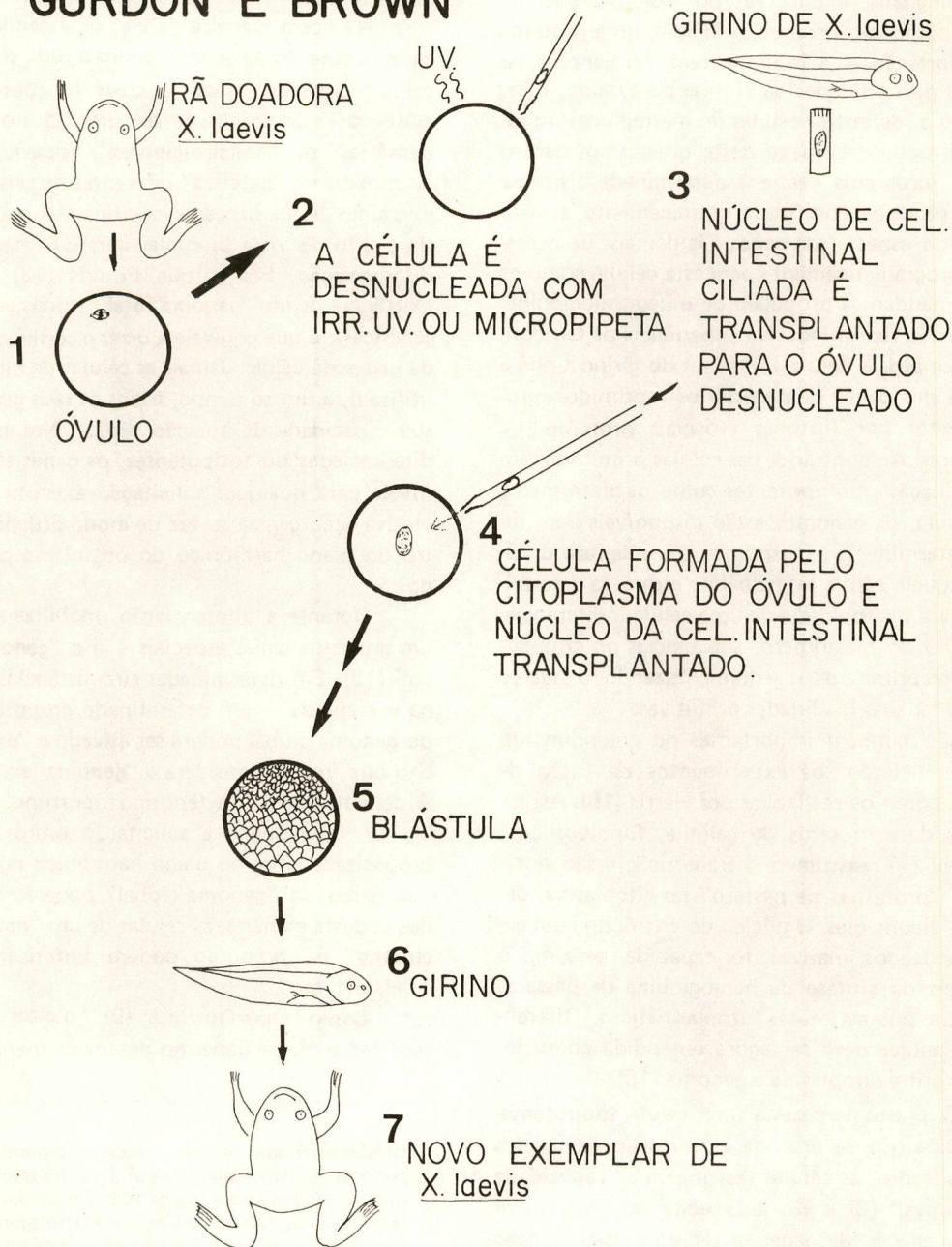


FIG. 3

noma é completo como em qualquer outra célula do mesmo organismo. Assim, a **célula beta** da ilha de Langerhans, no pâncreas, por exemplo, que sintetiza, como seu produto principal, uma proteína de exportação — a insulina, tem, no genoma, as mesmas possibilidades da síntese para muco, TSH, FSH, etc... de outras células do mesmo organismo. Apenas, por necessidade deste organismo, dentro do seu "programa" acha-se **determinada** a síntese de um produto, codificado quimicamente, através um grupo especial de genes. Os demais, desnecessários programaticamente para esta célula, como os que comandam a produção de muco, mioglobina, etc..., estão reprimidos. Na experiência de Gurdon, por exemplo, a célula intestinal do girino tinha a maioria dos genes desnecessários reprimidos, provavelmente por histonas especiais proteíno-bloqueadoras. Ao contrário, nas células primitivas sem determinação, multipotentes como os blastômeros da mórula, os genomas estão disponíveis para futura determinação. Quando se transplantou o núcleo daquela célula intestinal do girino, já **determinada**, para o citoplasma de uma célula indiferenciada, como do blastômero, substâncias no citoplasma desreprimiram o genoma, fazendo o núcleo voltar a ter suas qualidades primitivas.

São também importantes no entendimento da diferenciação os experimentos de fusão de células, como os realizados por Harris (18). Assim, núcleos de eritrócitos de galinha, fundidos com **Hela Cell** (*) reassumem a transcrição e são sintetizadas "proteínas de pássaro" no citoplasma, depois de alguns dias. O núcleo do eritrócito com genes bloqueados, inativos, foi capaz de reassumir o comando da síntese da hemoglobina de pássaro, reativado por estímulos citoplasmáticos. Diferenciação celular deve ser agora entendida como interação entre citoplasma e genoma (10).

O blastômero seria uma **célula totipotente**. A medida que se procede à formação de tecidos especializados, as células restringem a "**capacidade prospectiva**" (8) e vão-se capacitando, pela restrição ou seleção de genes, a ter uma "**significação prospectiva**" (8). O "**genoma efetivo**" (13) é aque-

le grupo de genes que atuam no pleno exercício funcional da célula diferenciada. A este ponto **esta** célula tem um fenótipo especial, esperado.

Na nossa maneira de ver, uma célula mobiliza uma coleção de genes comuns a todo o universo celular orgânico, graças a cujas funções a célula sintetiza as proteínas de seu próprio uso, ou "**sedentárias**" ou "**constitucionais**". Todavia, as células mobilizam "**baterias**" diferentes de genes para o exercício de sua função específica. São estes genes, do ponto de vista biomolecular, que marcam sua diferenciação. Eis porque Foulds (13) sugere a existência de um "**genoma total**" (todas as baterias genéticas), o que equivale a dizer o conteúdo global de genes da célula. Jamais as células de metazóario utilizam, a um só tempo, todos os seus genes, toda sua capacidade de atuação gênica. Nas células indiferenciadas ou totipotentes, os genes são **disponíveis** para qualquer solicitação executiva, mas a efetiva ação gênica se faz de modo ordenado, dentro do plano harmônico do organismo programado.

Durante a diferenciação, **mobiliza-se, assim**, um grupo de genes especiais — é o "**genoma efetivo**" (13). Em determinadas circunstâncias — como na metaplasia — um determinado grupo de genes, do genoma global poderá ser ativado e "**expresso**". É o que Foulds considera o "**genoma facultativo**". A célula assume um fenótipo oportuno. Na célula tumoral maligna a solicitação esdrúxula, despropositada, fora do plano harmônico do organismo, genes do "**genoma global**" poderão ser ativados e, desta maneira, as células de um "**oat cell carcinoma**" do brônquio podem sintetizar ACTH, TCH, GH, etc...

Como refere Dustin Jr. (9), "**o citoplasma parece ter o maior papel no desenvolvimento de to-**

* Células cultivadas de um carcinoma espinocelular da paciente — Helen Lane (He.La), também referida como Henriqueta Lacke, desde 1951 em Baltimore (John Hopkins Hospital). O cultivo se mantém agora em muitos laboratórios. Estas células têm sido de muita utilidade em trabalhos experimentais.

das as potencialidades do núcleo e assim está envolvido na diferenciação.

O funcionamento de um gene não é autônomo (25), carecendo de estímulos proprioceptivos ou extraceptivos para fazê-lo atuar. No modelo normal, os estímulos promovem respostas gênicas adequadas, inclusive atendendo aos mecanismos homeostáticos. Atuando diretamente sobre os genes, ou indiretamente, de maneira epigenética e por mecanismos alostéricos, a regulação pode ser alterada e promover modificação na conduta biológica da célula, resultando disto o aparecimento de fenótipos indesejáveis, como, por exemplo, sucede no câncer. Desta maneira, o processo de diferenciação pode ser definido, em termos gênicos, como indução, ativação ou desrepressão de diferentes sistemas-gênicos, em diferentes células (12).

Fatores extracelulares ecológicos (meio interno), tais como substâncias originadas de células vizinhas e tecidos (15—34), influem na diferenciação. A interação tissular específica ganha, também, desta maneira, papel na diferenciação. Esta interação poderá ser o simples contato entre células. Porque as mitoses são pré-requisitos para a diferenciação — as calonas (*) têm, de igual modo, alguma parte na diferenciação. A citodiferenciação é um processo longo. Desde o estímulo até sua evidente concretização, decorre certo tempo, denominado de **latência**. Deve-se, porém, recolocar aqui que a diferenciação **“envolve modificações estáveis e normalmente irreversíveis no programa genético”** (29), quando se trata de tecidos no organismo já formado. Desta maneira, a regulação da atividade gênica toma especial importância.

A mobilização gênica, no sentido da diferenciação, se faz com mobilização sucessiva de genes análogos e diferentes, em cadeia ou cascata. A hemoglobina, por exemplo, é formada por 4 cadeias (tetrâmeros). Nos eritroblastos a hemoglobina fetal é constituída por 2 monômeros alfa e 2 monômeros beta (20). Posteriormente, o gene responsável pela síntese da γ -2, tem sua ação bloqueada e um novo gene responsável pela síntese da hemo-

globina do adulto, traduz, em RNA específico, a formação do monômero beta. A cadeia delta, eventualmente sintetizada, é fonte de expressão de um novo gene (25). O mesmo acontece com a LDH (9).

As histonas (as protaminas nos espermatozoides) bloqueiam os genes de maneira não específica (29). São agentes bloqueantes, sem dúvida, e que podem ser desbloqueadas por proteínas específicas. As histonas são responsáveis pela cromatina que se mostra compacta ao estudo de M.L. (30). Às proteínas não histônicas atribui-se papel na ação desbloqueante das histonas. Este efeito impede a superespiralização do DNA (24) de maneira que se faz possível a ação do RNA — polimerase, ao longo da cadeia do DNA. Entre estas proteínas não histônicas, que provavelmente executam esta ação desbloqueante, citam-se a **proteína ácida** ou a **porção residual** da cromatina. Quando estas frações se associam às histonas para o desbloqueamento, formam complexos insolúveis. Mesmo quando a síntese protéica se detém na célula, o DNA continua desbloqueado. A única maneira da célula livrar-se desta proteína não histônica é entrar em mitose. Após reduplicar o DNA, **“limpase”**, por assim dizer, o DNA desta proteína desbloqueante (9). Então as histonas tornam-se a juntar ao DNA, bloqueando-o. Desta maneira, habilita-se a célula a uma nova programação genética executiva. Eis porque também a célula metaplásica deve se dividir para metamorfosear-se e, ademais, como neste momento, torna-se mais suscetível à transformação cancerosa (22). Agora pode-se estabelecer, dentro do modelo de Tsanev e Sperov (30), as seguintes etapas na diferenciação celular:

1) célula com DNA bloqueado

A célula indiferenciada tem o repertório genético sem expressão. As histonas têm apreciável papel.

* Calonas — termo usado por Bullough (5) para caracterizar certas substâncias complexas que, atuando sobre as células, inibem as mitoses.

2) célula desbloqueada

O DNA, bloqueado com genes estruturais não ativos, não se expressa. No entanto, o desbloqueamento é realizado por proteínas não histônicas, ácidas ou residuais, formando complexos com a histona. O DNA livre torna-se susceptível à ação dos **operadores**, substâncias sintetizadas através dos genes operadores, e assim efetiva sua expressão gênica.

3) A célula está em **transição ativa** quando os genes estruturais livres do bloqueio das histonas iniciam a síntese do RNA e das proteínas específicas, sob o estímulo de substâncias ativadoras.

A diferenciação é, evidentemente, um processo multifásico.

1ª fase — célula está bloqueada com genes estruturais inativos e não sintetiza proteínas específicas.

2ª fase — célula desbloqueada em condições de ter seus genes estruturais ativados por substâncias ativadoras.

As substâncias ativadoras são de origem endógena, embora estímulos externos possam atuar sobre os genes reguladores, modificando o mecanismo normal de ação gênica.

Os estudos do controle da atividade genética em bactérias usam, em geral, uma linguagem diferente — Maniates e Ptashina (24) utilizam a palavra **repressores** em lugar de **ativadores**. Estabelecem que, no **Bacteriófago lambda** os genes são impedidos de atuar por substâncias repressoras, sintetizadas por m.RNA transcrito de gene repressor, bloqueiam o gene operador, impedindo sua expressão. Nos organismos superiores, Davidson e Britten (6) admitem a ação de **ativadores** que determinam especificamente a expressão de genes estruturais. Faz-se, assim, um **"controle positivo"**. O DNA apresenta zonas de nucleotídeos repetidos e zonas de nucleotídeos não repetidos. A seqüência de DNA não repetido define os genes estruturais sobre os quais atuarão os ativadores.

Quanto maior o número de sínteses protéicas diferentes que realiza uma célula, números equivalentes maiores de m-RNA são transcritos em dife-

rentes sítios do seu DNA. Quanto mais diferenciada, menor número de "sets" de genes expressos no genoma. Puderam Britten e Davidson (3) estabelecer que um gene estrutural animal existe no DNA como uma seqüência não repetitiva de 1.200 nucleotídeos.

As zonas de nucleotídeos repetidos são intercaladas com as de nucleotídeos não repetidos.

Os genes estruturais são ativados pelas **"baterias de genes"**, na acepção preconizada por Britten e Davidson. Cada gene pertencente a cada bateria tem seu ponto específico de atuação sobre a área do DNA equivalente ao gene estrutural. Os sítios de iniciação são marcados pela seqüência de nucleotídeos repetidos. E todo o conjunto é ativado em concerto. Esta seqüência também é considerada **"seqüência receptora"** (3). Serve também como sítio de reconhecimento para as macromoléculas ativadoras. A transcrição sucede quando a molécula ativadora liga-se à seqüência receptora no DNA.

DIFERENCIAÇÃO NOS TUMORES

Existem algumas afirmações de que o tumor é, sobretudo, resultado da desregulação gênica (26). Jacob e Monod (21) e Pittot e Hildelberg (27) sugerem que uma estabilidade anormal do controle dos sistemas gênicos determina o câncer. Por isto, Kauffman (23) e Weistein (34) utilizam a expressão — **"diferenciação aberrante"**. O fenômeno assume graus variáveis. Tanto maior a desregulação, tanto mais aparente a perda da diferenciação. Imaginar-se, porém, que um câncer possa originar-se de uma célula em diferenciação terminal, como uma célula escamosa ou nervosa, é pouco crível. A desregulação alcança, seguramente, células indiferenciadas ou protodiferenciadas em tecidos renováveis. Durante a divisão, provavelmente, ou no curso da metaplasia, com genes desbloqueados, atua o cancerígeno desregulando genes, alterando (ensejando mutação) ou liberando genes não programados. Os antígenos onco-fetais, por exemplo, despertam particularmente para este problema da regulação gênica. A produção das proteínas não

programadas para o tipo de célula transformada denota a **expressão** de genes que deveriam estar bloqueados. Os fatores que motivam a desregulação gênica ou outros de natureza epigênica ou "inputs" alostéricos, desreprimem novos genes e a célula tumoral inicia as sínteses de produtos não programados para seu modelo. Stonehill e Bendich (29) usam o termo "**expressão retrogênica**". Brittem e Davidson (3) e Dustin, Jr. (9) admitem que os oncógenos modificam a regulação gênica, liberando genes cuja expressão somente se faz no período fetal. Estas teorias são comumente rotuladas como da "ontogenia bloqueada" (28).

Weistein (34) acredita que muito mais que defeitos de mutação, possa o câncer ser devido à diferenciação aberrante. Pitot e Heildelberger (27) afirmam que a estrutura básica do DNA não se altera e as alterações na célula cancerosa são, mais particularmente, na regulação gênica, com origem na sua maioria epigênica. Eis porque nos tumores indiferenciados as células assumem aspectos embrionários e são capazes de gerar antígenos encontrados em fetos (por exemplo CAE e alfa-feto proteínas). Persistindo algum sentido genético da programação usual, poderão ser encontrados elementos diferenciados, esdrúxulos no seio de células onde o mecanismo genético sofreu maior deterioração.

A ativação de genes não programados, de novo, explica porque ocorre a formação de cartilagem ou osso em adenomas pleomórficos ou a secreção ectópica tumoral de insulina (certos sarcomas), gonadotrofinas, MSH, ACTH, LH e TC em vários tumores malignos, especialmente nos carcinomas broncogênicos.

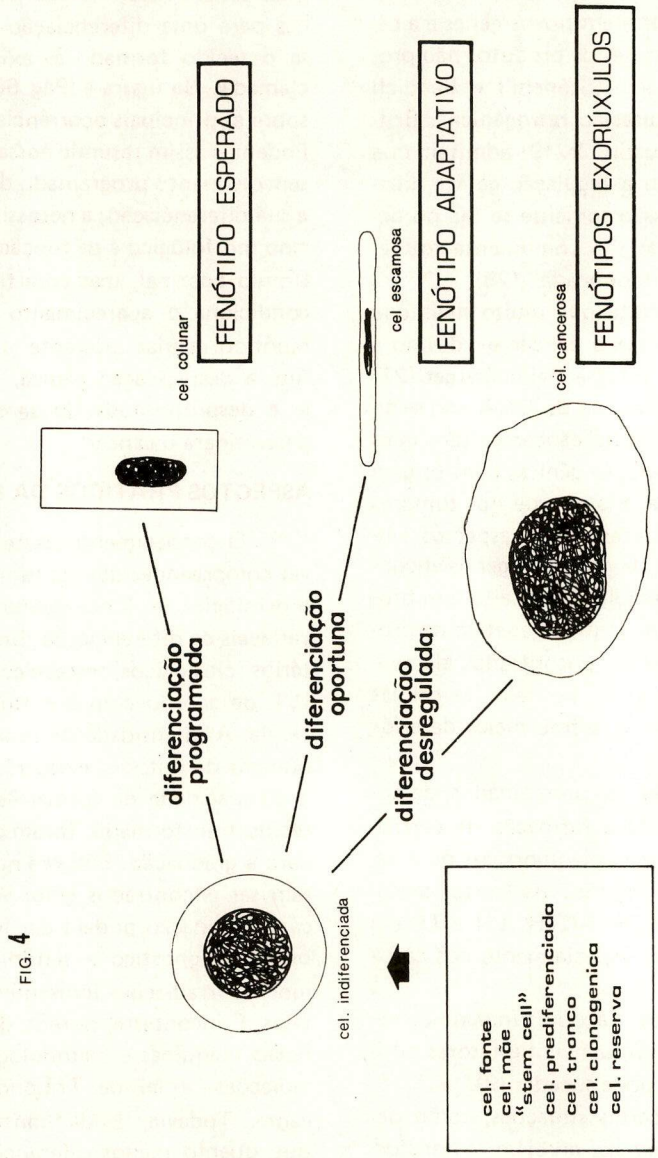
Depois das mitoses, há oportunidade de reprogramação gênica e a influência de fatores citoplasmáticos, epigênicos, pode suceder (9).

METAPLASIA — Em certas situações, como determinismos funcionais, ensejam transformações post-natais de um tecido em outro, morfológica e funcionalmente distintos do que lhes deu origem. Por exemplo: na eversão do colo uterino, o epitélio mucíparo do endocérvice submetido a

condições ecológicas desfavoráveis (ph ácido, trauma e ação bacteriana), transforma-se em epitélio escamoso a partir de células indiferenciadas. Explica-se: em nível molecular, houve ativação de genes para uma diferenciação oportuna, adaptando-se o tecido formado às exigências funcionais reclamadas. Na figura 4 (Pág. 68), são postas as idéias sobre as principais ocorrências na regulação gênica. Podemos assim resumir nossa interpretação: o desenvolvimento programado da célula termina com a sua diferenciação; a necessidade de mudança do tipo morfológico e de função, atendendo a um estímulo anormal, mas com finalidades adaptativas, condiciona o aparecimento circunstancial de um fenótipo celular diferente — é a metaplasia e, por fim, a desregulação gênica, a perturbação anômala e despropositada do sentido da diferenciação determinará o câncer.

ASPECTOS PRÁTICOS DA DIFERENCIAÇÃO

O conhecimento deste processo torna possível compreender que os tumores malignos podem, morfológica e funcionalmente, apresentar graus variáveis de diferenciação. Broder's, baseado em critérios citológicos, estabeleceu quatro graus (I a IV), de acordo com a maturidade alcançada pela célula. A intensidade do hiper cromatismo nuclear, número de mitoses, exuberância do pleomorfismo e a capacidade de formar estruturas esperadas do tecido transformado, foram critérios fundamentais para a graduação. Embora num mesmo tumor possam ser encontrados graus variáveis de diferenciação, a graduação poderá dar informes aceitáveis sobre o prognóstico e sensibilidade relativa do tumor, as irradiações ionisantes e drogas radiomiméticas. É inconteste, porém, que com o advento de novas máquinas e metodologia na terapia pelas irradiações, a lei de Tribondeau tornou-se irrelevante. Todavia, ainda constitui verdade dizer-se que quanto menos diferenciado é o tumor, mais responsivas se tornam as radiações ionisantes. Somente a presença de células indiferenciadas e a mobilização oportuna de genes explicam a regeneração e a metaplasia.



SUMMARY

This work is a review of the process of differentiation, specially considered on its biomolecular level. Differentiation is due to a selective gens regulation mechanisms. Cancer could result of an aberrant gens regulation. In this papper are also presented some practical situations as for exemple the phenomem of metaplasia and the histologic grading of the malignant tumors.

BIBLIOGRAFIA

1. BASERGA, R. and WIEBEL, F. — The cell cycle of mammalian cells. *Acta Path. et Microb. Scand.* 214: 1 – 30, 1970.
2. BOLUND, L. RINGERTZ, NR and HARRIS, H. — Changes in the cytochemical properties of erythrocyte nuclei reactivated by cell fusion. *J. Cell Sci.* 4: 71-87, 1969.
3. BRITTEN, R.J., and DAVIDSON, EH. — Gene regulation for higher cells: a theory. *Science.* 165: 349-357, 1969.
4. BRITTEN, RJ and DAVIDSON, EH. — Repetitive and non-repetitive DNA sequences and a speculation on origins of evolucionary novelty. *Quart. Rev. Biol.* 46: 111-138, 1971.
5. BULLOUGH, WS. — Growth regulation by tissue-specific factors or chalone. In Emmelot P and Muhlbock, O (ED) — Cellular control mechanisms and cancer. Elsevier Publ. Co. Amsterdam. 1964.
6. DAVIDSON, EH and BRITTEN, R.J. — Proceedings molecular aspects of gene regulation in animal cells. *Cancer Res.* 34: 2034-2043, 1974.
7. DE ROBERTIS, EDP, NOWINSKI WM. Y SAEZ, FA. — Biologia celular. El Atheneo. B.Aires. 1970.
8. DRIESCH, H. — Entwicklungsmechanische Studien. I. Der Werth der beiden ersten Furchungszellen in der Echinodermentwicklung. Experimentelle Erzeugung von Theil- und Doppelbildungen. 2 — Über die Beziehungen des Lichtes zur ersten Etappe der thierischen Formbildung. *Zeits f. wiss Zool.* 53: 160-184, 1891. (In Hamilton e col.).
9. DUSTIN, Jr. P. — Cell differentiation and carcinogenesis. A critical review. *Cell tissue kinetics.* 5: 519-533, 1972.
10. EMMELOT, P. — Introduction. In Cellular control mechanisms and cancer, pp. 1-7. Emmelot, P. and Muhlbock, O. (ED). Elsevier. Publ. Co. Amsterdam. 1964.
11. FABRIKANT, JI. — Studies on cell population Kinetics in regenerating liver. In Human tumor cell kinetics. Monograph 30. Natl. Cancer Inst. Washington. 1968.
12. FELDMAN, M. YAFFE, D. and GLOBERSON, A. — Some cellular and molecular aspects of cytodifferentiation. In Cellular control mechanisms and cancer. pp. 60-79. Emmelot, P. and Muhlbock, O (ED). Elsevier Publ. Co. Amsterdam. 1964.

13. FOULDS, L. — Tumor progression and neoplastic development. In Cellular control mechanisms and cancer. Emmelot, P. and Muhlbock, O. (ED). Elsevier Publ. Co. Amsterdam. 1964.
14. GROBSTEIN, C. — Differentiation of vertebrate cells. In The cell. J. Brachet and Mirsky, AE. (ED). Vol. 1 — p. 47. Academic Press. London. 1959.
15. GROBSTEIN, C. — Interaction among cells in relation to cytodifferentiation. In Differentiation and development. Little Brown. Co. Boston. pp. 121-125, 1964.
16. GURDON, JB and BROWN, DD. — Cytoplasmic regulation of RNA synthesis and nucleous formation in developing embryos of *Xenopus laevis*. *J. Mol. Biol.* **12**: 27-35, 1965.
17. HAMILTON, WJ., BOYD, JD, and MOSSMAN, HW. — Human Embriology. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 2 sd. Ed. 1952.
18. HARRIS, H. SIDEBOTTOM, E., GRACE, DM and BRAMWELL, ME. — The expression of genetic information: a study with hybrid animal cells. *J. Cell. Sci.* **4**: 499-525, 1969.
19. HOWARD, A. and PELC, SR. — SYNTHESIS of desoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage. *Heredity* (suppl.) **6**: 261-273, 1953.
20. INGRAN, VM. — The hemoglobin in genetics and evolution. Columbia Univ. Press. N.Y. 1963.
21. JACOB, F. and MONOD, J. — Symp. Dev. Growth. **21**:30, 1963 (In Dustin, Jr. P).
22. KAUFMAN, S. — Differentiation of malignant to benign cells. *J. Theor. Biol.* **31**: 429-451, 1951.
23. LAJTHA, LG. — Differential sensivity of the cell life cycle. *J. Cell. Comp. Physiol.* **62** (suppl) 141-156, 1965.
24. MANIATIS, T. and PTASHINE, M. — DNA operator-repressor system. *Scient. Amer.* **38**: 64-76, 1974.
25. MARKERT, CL. — Biochemical events during differentiation. In Differentiation and development. Little. Brown and Co. Boston. 1964.
26. PIERCE, GB. and WALLACE, C. — Differentiation of malignant to benign cells. *Cancer Res.* **31**: 127-134, 1971.
27. PITOT, H. and HEILDELBERGER, C. — Metabolic regulatory circuits and carcinogenesis. *Cancer Res.* **23**: 1964-1983, 1963.
28. POTTER, VR. — Recent trends in cancer biochemistry: the importance of fetal tissue. *Canadian Cancer Conf.* **8**: 9-31, 1969.
29. STONEHILL, EH. and BENDICH, A. — Retrogenic expression: the reappearance of embryonal antigen in cancer cells. *Nature* (London) **228**: 370-372, 1970.
30. TSANEV, R. and SENDOV, BL. — Possible molecular mechanisms for cell differentiation in multicellular organisms. *J. Theor. Biol.* **30**: 337-393, 1971.

31. WALKER, PM. — Repetitive DNA in higher organisms. **Prog. Biophy. Mol. Biol.** **23**: 145-190, 1971.
32. WEISS, P. — Perspectives in the field of morphogenesis. **Quaet. Rev. Biol.** **25**: 177-198, 1950.
33. WEISS, P. — Differential growth. Dynamics of development. Academic Press. New York. 1968.
34. WEISTEIN, IB. — Molecular and cellular mechanisms of chemical carcinogenesis. **Adv. Pathobiol.** **2**: 4-9, 1976.
35. WESSELLS, NK. — Tissue interactions and cytodifferentiation. IN **Differentiation and Development**. Little. Brown. Co. Boston. 1964.

Noticiário/News

IX CONGRESSO BRASILEIRO DE CANCEROLOGIA

DATA: 18 a 23 de novembro de 1979

LOCAL: Hotel Nacional Rio — Rio de Janeiro — RJ

PROGRAMA: A programação deste Congresso segue uma nova política na conduta de apresentação dos assuntos médico-científicos

A — Linha Tradicional: — Simpósios, mesas redondas, painéis, temas livre, cursos, etc.

B — Programas Especiais de Câncer — PROCANCER

- 1 — Levantamento de dados referentes a procedimentos terapêuticos — 10 anos
- 2 — Instituição, execução e avaliação de protocolos terapêuticos.
- 3 — Estudo da evolução de casos de Câncer pela determinação do antígeno carcinoembrionário (C.E.A.)

Informações: Secretaria do IX Congresso Brasileiro de Cancerologia
Rua Voluntarios da Pátria, 445 — Grupo 1202 — Botafogo — Rio de Janeiro — RJ — CEP 22.270

Normas para Colaboradores da Revista Brasileira de Cancerologia

A Revista Brasileira de Cancerologia, publicação bimestral, é editada pela Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas e visa a publicar artigos inéditos sobre temas de Oncologia ou afins. Os trabalhos deverão ser enviados a Dr. Romero Bezerra Barbosa, Editor assistente da Revista Brasileira de Cancerologia – Ministério da Saúde – Bloco 11 – 3º andar – Brasília – Distrito Federal.

Os artigos apresentados para publicação serão submetidos a parecer do Corpo Editorial, que dispõe de plena autoridade para decidir sobre a conveniência do acolhimento da matéria apresentada.

A Revista Brasileira de Cancerologia não devolve os originais de trabalhos recebidos, mesmo os que não forem publicados. Reserva-se o direito de, através do Corpo Editorial, fazer modificações necessárias ao enquadramento do artigo às normas da Revista.

Os artigos assinados são de responsabilidade técnica e administrativa exclusiva do autor.

Somente com a autorização escrita da Direção Científica da Revista poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, artigos publicados na Revista Brasileira de Cancerologia.

Os trabalhos deverão ser redigidos de acordo com o "GUIA PARA REDAÇÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS DESTINADOS À PUBLICAÇÃO", publicado pela UNESCO, isto é, deverão trazer: título conciso e explícito, nome do autor (ou dos autores) e da instituição a que pertence, introdução, materiais e métodos, resultados, comentários, resumo e referências bibliográficas.

Texto: O texto do artigo em duas vias (original e uma cópia) não deverá exceder a 20 páginas datilografadas em papel formato ofício, numa só face, com espaço duplo, deixando margem de 2,5 cm, no mínimo, de cada lado. Todas as páginas deverão ser numeradas.

Os artigos devem ser escritos em língua portuguesa obedecendo à ortografia vigente no País. Os artigos escritos em língua estrangeira devem ser acompanhados da respectiva tradução para o português apresentada pelo autor.

Resumo: Todo trabalho deve ser acompanhado de um resumo em português e outro em inglês, podendo acrescentar-se, a critério do autor, resumos em francês e alemão. O resumo de, no máximo, 150 palavras, deve conter os seguintes elementos: a) experiências ou pesquisas realizadas; b) resultados encontrados; c) conclusão.

Ilustrações: As ilustrações podem constar de gráficos, tabelas, desenhos (feitos a nanquim) e fotografias (cópias em papel brilhante), não devendo ser coladas. Anotar no verso, a lápis, o número da figura, o título do artigo e o lado de cima da ilustração.

Legendas: As legendas das ilustrações devidamente numeradas devem ser enviadas em folha anexa.

Bibliografia: Todo trabalho deve ser acompanhado, no final, de uma bibliografia, que deverá se restringir aos trabalhos consultados que contenham as idéias básicas utilizadas pelo autor para desenvolver sua argumentação.

As referências bibliográficas devem ser ordenadas alfabeticamente de acordo com o sobrenome dos autores e numeradas consecutivamente, referindo-se no texto o número correspondente. Devem ter as indicações necessárias à perfeita identificação da obra referenciada.

Na numeração das notas de rodapé, usa-se o número alto, tanto no texto quanto no rodapé. No texto, o número da nota deve ser colocado logo depois da pontuação que encerra a citação.

As citações de artigos de revistas devem conter os seguintes elementos: nome(s) do(s) autor(es) (sempre o sobrenome, em letra de caixa alta, antecedendo o prenome), título completo do artigo, nome da Revista (abreviação para citação), número do volume em algarismos arábicos, número do fascículo entre parênteses, páginas inicial e final do artigo referenciado, local e ano de publicação.

Exemplo: BUCHSBAUM, Herbert J., Lymphangitis Carcinomatosis Secondary to Carcinoma of Cervix. *obstet. Gynecol.* 36(6): 850-60, dec. 1970.

As citações de livros devem indicar: nome(s) do(s) autor(es), título do livro, número da edição, local (cidade), editora, ano, volume (quando houver mais de um). Quando a obra tem dois autores, mencionam-se ambos, na ordem em que aparecem na publicação, ligados por & (sempre o sobrenome, em letra de caixa alta, antecedendo o prenome).

Exemplo: GOLIGHER, J.C., *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. 2. ed. London, Gassell, 1967.

Se a citação for de capítulo de livro, a indicação deverá ser assim: autor(es) do capítulo, título do capítulo "in" nome do editor, título do livro (sublinhado), número da edição, local (cidade), editora, ano, indicação do capítulo, páginas inicial e final.

Exemplo: ROWSON, K.E.K. & JONES, H.M., Herpes Simplex Type I and Type 2 Antibody Levels in Patients with Carcinoma of the Cervix or Larynx IN P.M. BRIGGS G. de - THÉ & L. N. PAYNE, *Incogenis and Herpesviruses*, IARC Scientific Publications nº 2, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1972, 428-431.

Em caso de mudança de endereço preencha e remeta-nos este cartão.

Ao

Instituto Nacional de Câncer

Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas

Serviço de Programação e Orientação Técnica – SPOT

Praça da Cruz Vermelha, 23

20.000 – Rio de Janeiro – Brasil

Remetente:

Nome

Endereço

Cidade

Estado CEP.....

