

revista
brasileira de
cancerologia



R
EX1

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Nº 4/77

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. João Yunes

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

— Diretor: Dr. Humberto Torloni

1004 064

Revista Brasileira de Cancerologia

Vol. 27 — Nº 4, Julho/Agosto, 1977

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 Câncer:

Humberto Torloni

Corpo Editorial:

Adayr Eiras de Araújo — RJ
Adelino José Pereira — SP
Adonis R.L. de Carvalho — PE
Alípio Augusto Camelo — RJ
Antonio Carlos C. Junqueira — SP
Antonio de Oliveira Lima — RJ
Antonio Pedro Mirra — SP
Antonio Pinto Viéira — RJ
Ary Frauzino Pereira — RJ
Ataliba Macieira Bellizzi — RJ
Bertholdo Cruse 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 Goes 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 Ponte 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:

Dr^ª 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 SAIR DA BIBLIOTECA

A
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
é o órgão oficial da
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

Publicação 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 Câncer.

Solicita-se permuta com Revistas Médicas

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
MINISTÉRIO DA SAÚDE

End.: Esplanada dos Ministérios – Bloco 11
3º Andar – Tels.: (061) 224-9494
224-4676
224-4692

70.000 BRASÍLIA – DF
BRASIL

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 Câncer.

Índice

	Pág.
APRESENTAÇÃO	5
RELATÓRIO DO "TUTORIAL" SOBRE LINFOMAS MALIGNOS — Jesus Carlos Machado	7
PORTARIA Nº 6/77	13
PROGRAMA DO "TUTORIAL"	15
CLASSIFICAÇÃO E MORFOLOGIA DOS LINFOMAS NÃO HODGKIN — Karl Lennert	17
ALGUNS PROBLEMAS MORFOLÓGICOS PARA PADRONIZAÇÃO DE DIAGNÓSTICO E SUBTI- PAGEM DA MOLÉSTIA DE HODGKIN ENCONTRADOS NA REVISÃO DE 115 CASOS — Jesus Carlos Machado	39
ESTUDO CLÍNICO DO VM-26 EM ASSOCIAÇÃO DE DROGAS NO TRATAMENTO DOS LINFO- MAS MALIGNOS, LEUCEMIAS E TUMORES SÓLIDOS — José Carlos do Valle — Álvaro Alberto Saraiva Pontes — Raul de Carvalho Filho — Margarida Monerat Haberfeld de Matos	47
ESTADIAMENTO CIRÚRGICO DOS LINFOMAS — COMO E PORQUE? UMA VISÃO CLÍNICA DO PROBLEMA — Sebastião Cabral Filho — João Augusto Moreira Teixeira — Eduardo Nascimento	59
RELATÓRIO DAS ATIVIDADES DO SERVIÇO DE PROGRAMAÇÃO E ORIENTAÇÃO TÉCNICA DA DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 1977	67
LISTA PARCIAL DOS CURSOS E CONGRESSOS — 1977	79
NOTICIÁRIO	81
NORMAS	83

Apresentação

O presente número da Revista Brasileira de Cancerologia é dedicado a um dos Programas em andamento da Divisão Nacional de Câncer e que diz respeito aos Linfomas Malignos.

Apresenta esta edição um relato do "Tutorial" sobre Linfomas Malignos patrocinado pela Divisão Nacional de Câncer e Fundação Centro de Pesquisas de Oncologia, realizado em outubro de 1976, no Instituto Brasileiro de Contrôlo do Câncer, em São Paulo.

Especialmente convidado, o Prof. Dr. Karl Lennert, Diretor do Instituto de Patologia da Universidade de Kiel, Alemanha Ocidental, brindou os patologistas brasileiros presentes à Reunião com brilhantes exposições sobre os Linfomas Não Hodgkin e cuidadosa análise de casos apresentados em laminário especial que trouxe consigo. Neste número é editada uma tradução do alemão, de artigo deste professor, publicada na revista "Blut", sobre este tema, e que sem dúvida nenhuma enriquecerá o acervo científico dessa especialidade em nosso meio.

Outro trabalho sobre Linfomas Tipo Hodgkin, por nós apresentado neste "Tutorial", procura salienta, em estudo baseado em revisões de casos, os problemas de diagnóstico diferencial em nosso meio, bem como destacar certos problemas que podem distorcer a real incidência dos diversos sub-tipos da Moléstia de Hodgkin, tais como a pretendida existência da Fase celular da forma Esclero-Nodular e a Coexistência das células em "lacunas" com outros aspectos morfológicos.

Enriquecendo o presente número também são inseridos dois outros artigos, um sobre o "Estudo Clínico do VM-26 em Associação de Drogas no Tratamento dos Linfomas Malignos, Leucemias e Tumores Sólidos", pelos Drs. José Carlos do Valle, Álvaro Alberto Saraiva Pontes, Raul de Carvalho Filho e Margarida Monerat Haberfeld de Matos, e outro sobre o "Estadiamento Cirúrgico dos Linfomas - Uma Visão Clínica do Problema", pelos Drs. Sebastião Cabral Filho, João Augusto Moreira Teixeira e Eduardo Nascimento.

Em decorrência do êxito da Reunião, e por sugestão dos patologistas que dela participaram, a Divisão Nacional de Câncer instituiu, em 14 de Janeiro de 1977, através da portaria nº 06, publicada no Boletim de Pessoal nº 5, de 17 de Janeiro de 1977, a COMISSÃO NACIONAL PARA ESTUDO E CLASSIFICAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DOS LINFOMAS MALIGNOS E AFECÇÕES CORRELATAS, sob nossa Coordenação.

Cumpre-nos, em nome dos patologistas presentes ao "Tutorial" e agora membros da Comissão, agradecer ao Dr. Humberto Torloni, Diretor da Divisão Nacional de Câncer, e ao Dr. Romero Bezerra Barbosa, Chefe do Serviço de Programação e Orientação Técnica da Divisão Nacional de Câncer, o descortínio, o esforço e o apoio que deram e estão dando a esses especialistas que desejam desenvolver, sob todos os aspectos, a patologia brasileira nesse setor.

Desejamos, também, agradecer à Fundação Centro de Pesquisas de Oncologia, na pessoa de seu Presidente, Dr. João Sampaio Goes Jr., e ao Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, o auxílio dado ao "Tutorial" e a possibilidade de poder realizá-lo em local onde foram proporcionadas todas as facilidades para o seu bom êxito.

*Relatório do "Tutorial" * sobre Linfomas Malignos*

Jesus Carlos Machado **

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

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

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

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

II. ORIGENS E MOTIVOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"linfócitos transformados" foi trazido à patologia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

III. REUNIÃO

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

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

IV. METODOLOGIA

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

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

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

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

V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

a) LINFOMAS NÃO-HODGKIN

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

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

Outros quadros histológicos se mostraram de interpretação histopatológica mais difí-

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

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

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

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

b. LINFOMAS TIPO HODGKIN

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

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

VI. CONCLUSÕES

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

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

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

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

VII. FUTURIDADE

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

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

Portaria Nº 6/77

Portaria nº 06 de 14 de janeiro de 1977

O Diretor da Divisão Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, usando das atribuições que lhe confere a letra "P", do Artigo 9º da Portaria nº 284—GB, publicada no Suplemento do Diário Oficial de 7—10—70,

RESOLVE designar os doutores Alberto Nicolau Raick da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Onofre Ferreira de Castro do Instituto de Câncer do Rio de Janeiro, Ely Chaves do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer Napoleão Laureano — Paraíba, Edmundo Chapadeiro do Hospital Hélio Angotti, Uberaba—MG, Ronaldo de Araújo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Lotário Harri Roesch do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a fim de, sob a coordenação do DR. JESUS CARLOS MACHADO do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer — São Paulo, formar a Comissão Nacional para Estudo e Classificação Anatomopatológica dos Linfomas Malignos e Afecções Correlatas, com o objetivo de promover o desenvolvimento do conhecimento deste Setor especializado, de acordo com os tópicos abaixo discriminados: 1. assessorar a Divisão Nacional de Câncer na definição e recomendação de normas sobre a detecção precoce, diagnóstico e tratamento; 2. auxiliar no planejamento de cursos especializados, congressos e demais entidades científicas; 3. assessorar a Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) no programa de disseminação seletiva de bibliografias especializadas; 4. participar, quando necessário, dos comitês de seleção para outorga de bolsas de estudos; 5. estabelecer intercâmbios científicos através da Divisão Nacional de Câncer com Sociedades Científicas e/ou Entidades, Instituições especializadas ou afins, Nacionais e Internacionais, para estudos comparativos referentes aos problemas de estudo e classificação dos linfomas e afecções correlatas.

DR. HUMBERTO TORLONI
Diretor
Divisão Nacional de Câncer

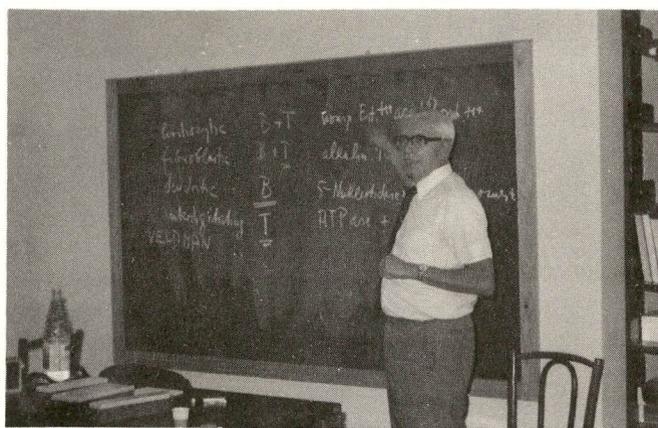
Programa do "Tutorial" sobre Linfomas Malignos

DIA	HORA	
26/X	9.00	Abertura: Dr. H. Torloni e Prof. Dr. J. Sampaio Goes Jr.
	9.15	L. NÃO HODGKIN – Prof. Dr. Karl LENNERT Noções básicas sobre a resposta imunológica normal. Aspectos morfológicos; noções de histoquímica e aspectos de Microscopia Eletrônica utilizáveis no diagnóstico diferencial dos Linfomas Malignos Não Hodgkinianos.
	10.15	CAFÉ
	10.30	CLASSIFICAÇÃO DOS L. MALIGNOS NÃO HODGKIN.
	12.30	ALMOÇO
	14.00	Exposição e Laminário: L.L.G.; S. Sezary e Mucose Fungóide; Linfoma da Zona T; Imunocitoma Linfo-plasmocitóide.
27/X	9.00	Exposição e Laminário: S. Imunoblástico; L.M. Centrocítico; L.M. Centrocítico/Centrobástico
	10.15	CAFÉ
	10.30	Exposição e Laminário: L.M. Centrobástico primário; L.M. Folicular e Difuso Tipo Bennet.
	12.30	ALMOÇO
	14.00	Exposição e Laminário: L.M. Linfoblástico tipo Burkitt L.M. Linfoblástico ("convoluted"); Linfoepitelioma de Regaud; Mononucleose; Leucemia Mieloblástica Aguda; Linfogranuloma tipo Lennert.
		CONCLUSÕES
28/X	9.00	Abertura: Conceito. Evolução. MOLÉSTIA DE HODGKIN: Prof. Dr. Jesus Carlos MACHADO.
	10.15	CAFÉ
	10.30	Reunião sobre Subtipagem.
	12.30	ALMOÇO
	14.00	Aspectos histopatológicos para padronização.
	15.00	Reunião sobre Subtipagem
	16.30	CONCLUSÕES FINAIS DO TUTORIAL.

1. Abertura do "Tutorial"



2. Aula do Prof.
Karl Lennert



3. Participantes do "Tutorial"

*Classificação e Morfologia dos Linfomas não Hodgkin **

Karl LENNERT (**)

(Separata do volume 18: "Linfomas Malignos e Gamopatias Monoclonais" — Editor: Prof. Dr. Helmut Löffler — Editora J. F. Lehmanns, Munique)

Até há poucos anos, nós usamos, na Alemanha, uma classificação dos Linfomas Não Hodgkin, que reconhecia 4 tipos principais, a saber: um linfossarcoma linfocítico e linfoblástico; um sarcoma do retículo e um linfoma folicular (Morbus—Brill—Symmers). Ao contrário, nos E.U. da América, foi desenvolvida por Rappaport (40, 28, 29) uma classificação que, de acordo com as afirmações do grupo de Stanford, era clinicamente mais adequada do que a classificação antes utilizada. A diferença primordial entre a classificação de Rappaport e a nossa consiste em que Rappaport confere a todos os linfomas uma variante nodular e difusa, enquanto que nós insistimos que o linfoma folicular é um tumor independente, cujos componentes mais importantes são os germinoblastos e germinócitos específicos do centro germinativo. Isto foi confirmado por técnicas morfológicas e imunológicas. Além disso, foi verificado que há também formas difusas dos linfomas foliculares, que consistem de "culturas puras" de germinócitos e que correspondem aos nossos anteriores linfossarcomas linfocíticos, ou consistem totalmente ou predominantemente de germinoblastos e então representam uma

parte dos linfossarcomas linfoblásticos. Resultado semelhante foi obtido independentemente de nós, por Lukes e Collins (21). Eles desenharam, por meio do espelho de desenhar células, os linfomas, e com isto verificaram a semelhança dos germinócitos e germinoblastos do linfoma folicular com as células de determinados linfomas difusos. Eles denominaram os nossos germinócitos de "cleaved follicle center cells" e nossos germinoblastos de "non-cleaved follicle center cells".

Ao contrário dos tumores do centro germinal, o sarcoma do retículo continuou um enigma por anos, apesar de esforços intensivos. Dr. Mohri, com o qual estudamos durante 5 anos nossos linfomas, escolheu como primeiro problema o sarcoma do retículo, e tentou, com todos os métodos morfológicos disponíveis, estabelecer ordem em nosso grande amontoado dos assim chama-

* Traduzido por Sibylle Heller com revisão anatómica feita por Jesus Carlos Machado (Instituto Butantan).

** Do Departamento de Patologia da Universidade de Kiel, Alemanha Ocidental.

dos sarcomas do retículo. Ele fotografou todos os casos com grande amplificação e comparou as fotos, para verificar o aspecto do protótipo do sarcoma do retículo e até que ponto se estende a variação. Nisto ele falhou. Isto, que nós havíamos denominado como sarcoma do retículo, provou ser um grupo heterogêneo.

Assim, tornou-se necessário encontrar novos caminhos para a solução do problema. Para isto ofereceu-se primeiramente a microscopia eletrônica. Esta nos levou finalmente ao caminho certo. Em uma parte dos assim chamados sarcomas do retículo, encontramos um retículo endoplasmático, como é típico para as células plasmáticas e sua fase preliminar (24). Nós, já em 1966, apresentamos à discussão a expressão Sarcoma Imunoblástico para uma parte dos sarcomas do retículo (14).

Muito mais além nos levaram, porém, as análises de imunoglobulinas de homogenados de tecido, que Stein conduziu em nosso laboratório. Visto que nós havíamos encontrado, nos primeiros 4 casos examinados, um forte aumento de IgM no homogenado do tumor, apresentamos novamente o conceito de sarcoma imunoblástico, em Nagoya, 1971, e sugerimos que uma parte considerável dos assim chamados retículos-sarcomas poderia ser de natureza imunoblástica.

Na primavera de 1972, apresentamos em Viena os resultados das nossas investigações sobre imunoglobulinas (16,44). Pudemos incluir aqui um outro novo aspecto. Verificamos que um aumento monoclonal de IgM no sangue não só ocorre no substrato, que é característico para a macroglobulinemia de Waldenström, mas também nos outros linfomas malignos. Do outro lado havíamos observado linfomas, que morfológicamente correspondiam totalmente ao substrato da

macroglobulinemia de Waldenström, porém não forneciam IgM ao sangue, mas haviam depositado a imunoglobulina nas células. Finalmente, encontramos casos com a mesma morfologia como na macroglobulinemia, que não formaram IgM, mas IgG ou IgA e muitas vezes também as forneciam ao sangue. A entidade da macroglobulinemia Waldenström com isto estava posta em dúvida.

Nós sugerimos daí não mais usar o termo macroglobulinemia de Waldenström como denominação de uma unidade nosológica, e em vez disso usar o substrato morfológico da macroglobulinemia para a definição. Visto que este quase sempre consiste de uma proliferação de linfócitos e células plasmáticas ou células plasmocitoides, sugerimos o termo imunocitoma linfoplasmocitóide e usamos este termo, independente da existência ou não de um aumento monoclonal de IgM ou outras imunoglobulinas no sangue.

Os nossos achados apresentados em Viena incentivaram um número de hematólogos clínicos, a fim de tomar o mesmo caminho que nós e examinar os achados quanto à sua relevância clínica. Nós nos juntamos à iniciativa de A. Stacher para formar um linfo-grupo austríaco-alemão ou de Kiel. Desta maneira recebemos um grande número de outros casos. Nós os investigamos, por meio de todos os métodos morfológicos disponíveis, entre outros, citoquímicos, eletromicroscópicos, assim como imunquímicos. Isto tornou possível, em tempo relativamente curto, analisar sistematicamente extenso material de linfomas Não Hodgkin. Apresentamos uma primeira comunicação intermediária no Lancet (45), quando verificamos que os linfomas Não Hodgkin, na maioria, representam linfomas

de células B. Isto ocorreu em 1972. Entretanto, foram elaborados novos métodos que permitiram caracterizar melhor ainda as células tumorais, com base nas propriedades de sua superfície, onde inicialmente a representação do C3-receptor era de grande importância (42, 11). Também nós usamos extensivamente as novas técnicas para caracterizar as superfícies das células e chegamos à total concordância com o método relativamente grosseiro usado por nós até então, da análise química de homogenados. Dr. Stein relatará em seguida, separadamente. Tentamos, antes de tudo, correlacionar os achados nos linfomas com a citologia normal dos nódulos linfáticos, pois os numerosos conhecimentos fundamentais da pesquisa experimental imunológica não podiam ser desconsiderados na interpretação dos tumores das células imunologicamente ativas.

Na Fig. 1 são vistos os 2 sistemas principais de células, as séries T e B, que devem ser derivados de linhagem de célula da medula óssea, ainda a ser mais definida. A **série T** de células, segundo investigação de Gatien e al. (6, 7), deve amadurecer através de uma **célula precursora** ("precursor-cell") para os **linfócitos T1**. O interessante é que a "precursor cell" tem na superfície Ig e apresenta o receptor-complemento (EAC+), enquanto a célula T madura (linfócito T1) perdeu ambas as marcas e, em vez disso, forma espontaneamente rosetas com eritrócitos de carneiro (rosetas-E). Estes linfócitos-T1 transformam-se pelo estímulo de antígenos em **grandes blastos**, dos quais uma parte perece e uma outra forma linfócitos-T-2. Estes linfócitos-T-2 podemos considerar como sendo as **células de memória** da série T de células e que já travaram conhecimento com o antígeno.

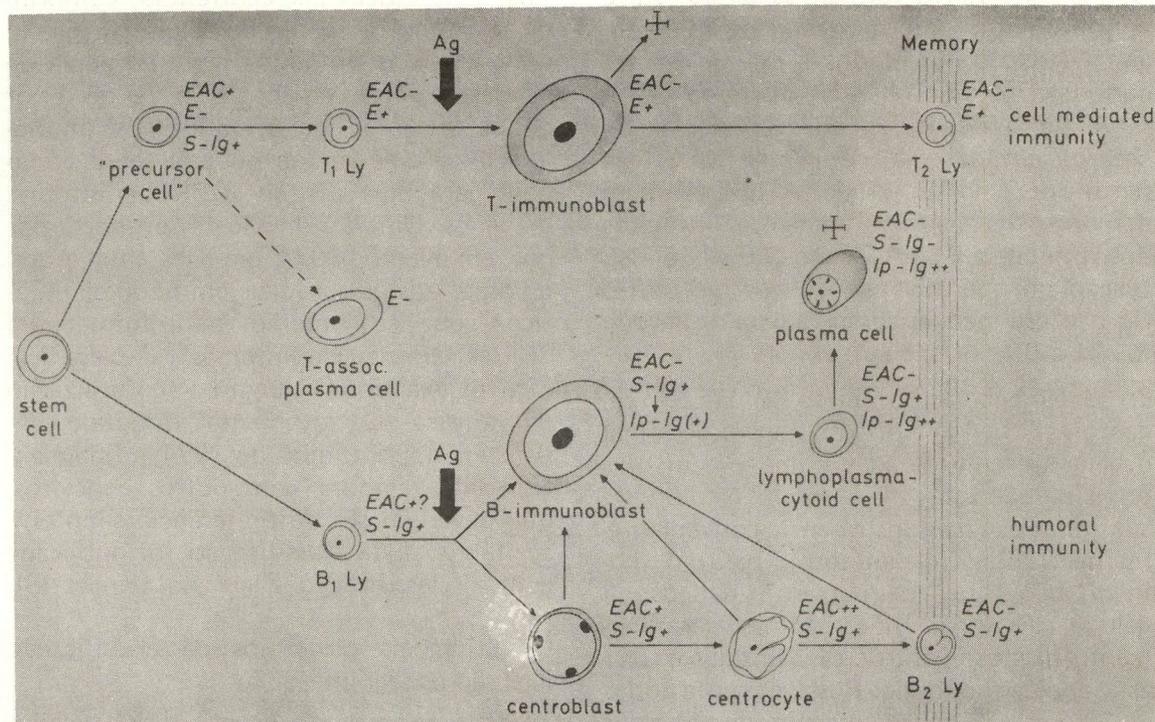


Fig. 1: Esquema das séries B e T de células

Os *linfócitos-B* podemos denominar como *linfócitos-B-1* antes do contato com antígeno. Após o contato com antígeno transformam-se em imunoblastos-B, como pode ser observado na reação primária. Ao mesmo tempo, ocorre uma transformação em células do centro germinal, que até então chamamos de *germinoblastos*, mas que, de acordo com a conferência de Kiel, são agora chamados de centroblastos. Estes centroblastos possuem núcleos redondos sem indentações com múltiplos nucléolos de tamanho médio, situados muitas vezes na membrana nuclear. O citoplasma tem coloração basófila forte e nitidamente contrastada. Destes centroblastos formam-se *centrócitos* (nossos antigos germinócitos) que possuem núcleos polimorfos, muitas vezes indentados e de configuração irregular com pequenos nucléolos. O citoplasma nestas células quase não é reconhecível nos cortes. Destes centrócitos formam-se então, outra vez, linfócitos, que muitas vezes mostram ainda núcleos indentados e que devem ser considerados como *células memória* da série-B (linfócitos-B2). Todas as células do centro germinal têm como marcador Ig e receptor-C3 na superfície. A Ig é também demonstrável na membrana de linfócitos dos linfócitos B1 e B2, enquanto que a situação no que diz respeito aos receptores C3 não está bem esclarecida para os linfócitos B1 e B2.

Provavelmente os linfócitos B2 não têm receptores-C3. As células do centro germinal devem ser consideradas como precursoras dos imunoblastos B, como Neuking e sua escola demonstraram convenientemente (26). No entanto, para o homem não está bem claro qual das 3 células derivadas dos centros germinais (centroblastos, centrócitos, linfócitos B2) está aqui em questão. Possivelmente todas as 3 formas. Em todo caso podemos estar certos que os centros germinais podem ser

considerados como locais de multiplicação dos precursores dos imunoblastos-B. Os imunoblastos-B não mais possuem receptores-C3 na superfície. Transformam-se, através de plasmoblastos, em pequenas células plasmocitóides, que antes chamávamos de células linfáticas do plasma. Estas células linfáticas do plasma perderam suas imunoglobulinas da superfície. Elas formam predominantemente Igm. Isto pode ser demonstrado intracitoplasmaticamente por técnicas de microscopia de fluorescência e imuno-peroxidase. As pequenas células "plasmacitóides" formam então as típicas grandes células plasmáticas de Marschalkó, que chamávamos antes células reticulares do plasma. Estas são predominantemente as responsáveis pela formação de IgG e IgA; também elas não mais possuem imunoglobulinas na superfície, mas formam abundantes globulinas no seu citoplasma. As células plasmáticas parecem então, cumprindo sua função. São então células finais, ao contrário dos linfócitos. Este esquema de células está basicamente bem definido por dados morfológicos, citoquímicos, imunológicos e cinéticos, e poderia servir como base para uma divisão atual dos linfomas malignos. Uma tal divisão foi proposta por nós, em maio de 1974, em Kiel, a um grupo de especialistas europeus em nódulos linfáticos, que se juntaram para formar um "Clube europeu de linfomas". A classificação foi examinada quanto à sua utilização na prática e novamente discutida em Amsterdam, em julho de 1974, e finalmente aceita, embora com outros conceitos, que deveriam ser de preferência simples e aceitáveis. Esta classificação foi publicada como "classificação Kiel" no Lancet (8).

Os principais princípios da classificação Kiel são os seguintes:

1. Diferenciam-se 2 grupos principais de linfomas malignos, a saber, aqueles de bai-

xo grau de malignidade e aqueles de alto grau de malignidade. No primeiro grupo estão contidos 5 sub-grupos, no segundo 3 sub-grupos. No 1º grupo encontram-se os linfomas linfáticos, linfoplasmocitoides (imunocíticos) plasmocíticos, centrocíticos e centroblástico-centrocíticos. O segundo grupo consiste de linfomas centroblásticos, linfoblásticos e imunoblásticos. Os sub-grupos linfocíticos e linfoblástico constituem-se de outras subunidades (veja quadro I)

2. Todos os tipos de linfoma podem possuir um quadro leucêmico no sangue. O conceito leucemia é, por isso, geralmente evitado, pois apenas em poucos casos o quadro histológico permitia concluir ser uma leucemia.

3. Alguns dos linfomas mencionados podem apresentar, no sangue, um aumento monoclonal de imunoglobulinas, principalmente de IgM. Por isso, o conceito macroglobulinemia de Waldenström, como entidade própria, não está especificado.

4. As denominações *altamente diferenciado* ou *pouco diferenciado* não foram usadas, visto que o grau de diferenciação de linfócitos não pode ser determinado pelos critérios morfológicos usuais.

Esta classificação é similar àquela de Lukes e Collins (22), no entanto, os conceitos são nitidamente diferentes. Nós definimos todos os tumores apenas morfológicamente e definimos, entre parênteses, os tipos, se podemos estar certos que os tumores em questão podem ser classificados como tipo-B ou T.

No quadro I comparamos a classificação de Kiel com os conceitos da nossa classificação anterior, alemã. Entre parênteses, colocamos as abreviações, como estão usadas ainda hoje. No quadro II apresentamos uma comparação com as classificações de Lukes e Collins, assim como com a classificação de Rappaport.

Quadro 1: Comparação da classificação Kiel com a antiga classificação alemã dos linfomas.

CLASSIFICAÇÃO DE KIEL	ANTIGA CLASSIFICAÇÃO ALEMÃ
Linfomas de baixo grau de malignidade	
1. Linfocítico	
a) CLL	CLL
b) HCL (?)	reticulose linfóide (?)
c) M.f.M.Sézary's	M.f.M.Sézary's
d) Zonas-T linfoma	linfogranulomatose "atípica"
2. Linfoplasmocitóide (Imunocitoma)	Z.T. macroglobulinemia Waldenström
3. Plasmocítico (Plasmocitoma)	Plasmocítico (Plasmocitoma)
4. Centrocítico	Z.T. linfossarcoma linfocítico
5. Centroblástico - centrocítico	Geralmente = linfoma folicular (Brill-Symmers)
Linfomas de alto grau de malignidade	
1. Centroblástico	Linfossarcoma linfoblástico e reticulossarcoma.
2. Linfoblástico (sarcoma linfoblástico)	
a) tipo Burkitt	Tipo Burkitt
b) tipo de célula "convoluted" (SP-tipo)	Parte dos linfossarcomas linfoblásticos (+ ALL)
c) não classificado	Parte dos linfossarcomas linfoblásticos (+ ALL)
3. Imunoblástico (sarcoma imunoblástico)	Maior parte dos reticulossarcomas

Quadro 2: Comparação entre a classificação de LUKES e COLLINS, a de RAPPAPORT e a Classificação Kiel.

Lukes e Collins	"Classificação Kiel" 1974	Classificação Rappaport
Linfomas de Baixo Grau de Malignidade		
Linfócitos pequenos da célula B	Linfocíticos	Linfomas malignos, linfocíticos bem diferenciados, difusos
CLL	CLL e outros	
Síndrome de Sézary da célula T (& micoses fungóides)		
Linfocítico Plasmocitóide da célula B	linfo-plasmacitóides (imunocíticos)	Linfomas malignos, linfocíticos com disproteïnemia
Células B pequenas indentedas FCC*	centrocíticos	Linfomas malignos, linfocíticos mal diferenciados? intermediários? difusos (e nodulares?)
Células B pequenas indentedas FCC	centroblásticos / centrocíticos	
células grandes indentedas FCC	foliculares	Linfomas malignos, linfocíticos bem diferenciados
foliculares	foliculares & difusos	ou
foliculares & difusas	difusos	linfocíticos mal diferenciados
com ou sem esclerose	com ou sem esclerose	linfocíticos-histiocíticos
		histiocíticos
		nodulares
Linfomas de Alto Grau de Malignidade		
Células B grandes não indentedas FCC	centroblásticos	Linfomas malignos, histiocíticos diferenciados, nodulares ou difusos
Células B pequenas não indentedas FCC	linfoblásticos	Linfomas malignos indiferenciados
Tipo Burkitt	Tipo Burkitt	Linfoma de Burkitt
Tipo não Burkitt		
Linfócito da célula T "concoluted"	Tipo célula "convoluted"	Linfomas malignos, linfocíticos mal diferenciados
		indiferenciados - não Burkitt
Células U indefinidas	outros	
Não classificadas		
Sarcoma imunoblástico da célula B	imunoblástico	Linfomas malignos, histiocíticos-difusos
Sarcoma imunoblástico da célula T		

* FCC = Células centro-foliculares

OS DIFERENTES TIPOS DOS LINFOMAS MALIGNOS:

I. OS LINFOMAS DE BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE

1. Os linfonas linfocíticos malignos.

Os casos deste grupo, na maioria, pertencem à leucemia linfática crônica (CLL) do tipo de células B. Consistem, histologicamente, de linfócitos e diferentes quantidades de pró-linfócitos, bem como dos assim chamados linfoblastos. Estes linfoblastos representam imunoblastos insuficientemente desenvolvidos, rudimentares, e que podem ser também denominados paraimunoblastos. Pró-linfócitos e "linfoblastos" formam freqüentemente centros claros de proliferação. Falamos, então, de um quadro pseudofolicular. A reação PAS, no corte de parafina, é sempre negativa. Inclusões globulares, resistentes à diástase, não são encontradas no núcleo ou citoplasma. Isto é compreensível, se aceitarmos que a secreção de imunoglobulina nos linfócitos de CLL está bloqueada.

Possivelmente, a "Hairy-Cell-Leucemia" deve ser incluída nos linfomas linfocíticos. Especialmente, foi postulado que ela pertence à série de linfócitos-B (2,9,43), enquanto do outro lado supõe-se possuir uma natureza monocítica-histiocítica (5,30). No que diz respeito aos nódulos linfáticos, podemos observar nela uma infiltração da região B (17). Linfoblastos não ocorrem. A infiltração é relativamente monótona.

A Mycosis fungóides e a Síndrome de Sézary devem ser consideradas como neoformações linfocíticas. Naturalmente, aqui não se referem aos linfócitos B, mas sim aos linfócitos T. Isto corrobora os nossos resultados, segundo os quais a proliferação começa na assim chamada região T de células

(zona paracortical) dos nódulos linfáticos. As células típicas da Síndrome de Sézary e da Mycosis fungóides, também denominadas células Lutzner, representam linfócitos-T com um núcleo polimorfo "cerebriforme". Elas foram descritas, entre outros, por Löffler (20), morfológicamente e citoquimicamente, nos esfregaços de sangue.

Outras neoplasias linfocíticas T são representadas pelas CLL do tipo de células T. Um "novo" linfoma linfocítico-T pudemos apresentar no último ano. Queremos denominá-lo, por enquanto, "linfoma linfocítico do tipo Zona-T", resumindo, linfoma-Zona-T. Pois encontramos ao lado de linfócitos polimorfos do tipo-T, que representam a massa principal das células tumorais, todos os elementos da Zona-T, a saber, principalmente, muitas vênulas post-capilares, fibras pré-colágenas e células reticulares interdigitais. Em alguns casos encontramos também células plasmáticas associadas-T. Os grandes blastos demonstráveis, sempre no meio destes, podem ser chamados imunoblastos-T. Estes blastos podem conter também mais núcleos e podem, então, facilmente ser confundidos com células gigantes de Sternberg, ainda mais, porque há uma pequena e até forte infiltração com leucócitos eosinófilos. É notável que este tumor mostra uma decorrência relativamente rápida, começando nos nódulos linfáticos e, freqüentemente, inclui o baço, porém, obviamente, evita por longo tempo ou permanentemente a medula.

2. Linfoplasmocitóides e linfoma linfoplasmocítico maligno (imunocitoma)

Este tumor consiste, principalmente, de linfócitos B, que, no entanto, ao contrário de CLL, não são bloqueados, mas capazes de sofrerem transformação, na série de células plasmáticas. Por isso encontramos sempre, também, células plasmáticas ou células

plasmocitóides, assim como, por vezes, fases preliminares isoladas das células plasmáticas (plasmoblastos, imunoblastos). Diferenciamos 3 variantes do imunocitoma:

1. O imunocitoma linfoplasmocitóide. Em vez de células plasmáticas típicas, aqui estão desenvolvidas formas menores, que muitas vezes são dificilmente distinguíveis dos linfócitos (pelo seu citoplasma basófilo mais largo e, respectivamente, seu retículo endoplasmático áspero, no microscópio eletrônico).

2. O imunocitoma linfoplasmocítico. Consiste de linfócitos e células plasmáticas tipo Marschalkó, e representa o substrato típico antes descrito da macroglobulinemia de Waldenstrom.

3. O imunocitoma polimorfo. Aqui, ao lado de linfócitos e células plasmáticas, encontram-se dispersos, abundantemente, imunoblastos, centroblastos e muitas vezes, também, contrócitos bem misturados. O número de mitoses é correspondentemente mais alto.

Na maioria dos casos dos imunocitomas por nós examinados, pudemos demonstrar inclusões esféricas, resistentes contra diástase, no núcleo ou citoplasma das células tumorais. O número das células PAS-positivas pode ser extremamente alto, formando assim grandes áreas (tapetes) de elementos esféricos vermelhos que dominam o quadro. Estas esferas PAS-positivas representam imunoglobulina depositada, geralmente IgM, às vezes também IgG ou IgA. A demonstração de tais células linfomatosas Ig-positivas não significa necessariamente que também no sangue, às vezes, as imunoglobulinas estejam aumentadas. Ao contrário, as imunoglobulinas da mesma classe podem estar fortemente reduzidas no sangue. Isto

mostra que o mecanismo de secreção está em desordem.

O imunocitoma pode passar na fase terminal a um sarcoma imunoblástico. Então, predominam fortemente grandes imunoblastos basófilos.

3. Linfoma plasmocítico maligno (plasmocitoma)

Este tumor primário muito raro, dos nódulos linfáticos, consiste de "culturas puras" de células plasmáticas "reticulares". Plasmoblastos não são encontrados. O aspecto das fibras é altamente característico. É grosseiramente alveolar. Nas áreas contendo fibras, aparecem sempre também numerosos vasos pequenos. Às vezes encontramos sedimentação de amilóides. Um aumento monoclonal da imunoglobulina no sangue só será encontrado se o tumor alcançou um certo tamanho, com a respectiva propagação.

4. Linfoma centrocítico maligno (centrocitoma)

Este tumor consiste, essencialmente, de centrócitos pequenos ou médios, que são polimorfos, e também podem conter algumas formas maiores nos cortes, mas que não apresentam histologicamente centroblastos típicos. Isto é, não são encontradas células com uma margem basófila do citoplasma e nucléolos de tamanho médio na membrana, ou também de posição central. Ao contrário, o citoplasma praticamente não é reconhecível. Se estes tumores tiverem células relativamente grandes, então antigamente eles foram certamente incluídos nos reticulossarcomas. A maioria das variações e, principalmente, aqueles tumores de células pequenas haviam sido chamados linfossarcomas linfocíticos. As células tumorais crescem difusamente.

Sómente às vezes vê-se o começo de um aspecto nodular.

Que as células tumorais de fato representam centrocitos, repetidas vezes foi comprovado. Assim, pudemos mostrar que, entre os centrócitos, não muito raramente são demonstráveis células dendríticas do retículo. Esta forma especial das células reticulares é altamente característica para centros germinativos normais. As fibras reticulares aparecem, em geral, raramente dispersas e grossas. Em alguns casos, encontramos esclerose mais forte, como no linfoma centroblástico centrocítico. Se existe um quadro leucêmico do sangue, há aquela entidade que denominamos leucemia linfosarcomatosa (41).

5. Linfoma centroblástico-centrocítico maligno (antes germino-blastoma, linfoma folicular).

Ao contrário do centrocitoma, este tumor consiste de centrócitos e centroblastos. Os centroblastos podem ser distinguidos claramente, como células fortemente basófilas, dos centrócitos. Além disso, são maiores que os centrócitos. Como outro elemento dos centros germinais, são demonstráveis células reticulares dendríticas.

Além disso, são vistos sempre alguns histiócitos (células reticulares histiocíticas) que se destacam nitidamente por uma forte reação inespecífica — esterase contra as células reticulares dendríticas levemente positivas. A demonstração de células reticulares dendríticas é melhor feita no microscópio eletrônico. Aqui elas mostram as conexões desmosômicas mais características.

O linfoma centroblástico-centrocítico é geralmente (73%) de estrutura folicular, i.e., há imitação de centros germinais. Em 23% de nossos 585 casos avaliados, o quadro de

crescimento era folicular e difuso, e apenas em 4% de nossos casos encontramos somente crescimento difuso. Este crescimento difuso não está ligado de forma alguma a prognose menos precisa, como inicialmente foi suposto por Dorfman, e, entretanto, revogado por Dorfman e Warnke (4). Apenas quando o linfoma centroblástico-centrocítico passa para um quadro citologicamente monótono (sarcoma centroblástico), podemos esperar uma prognose pior. Isto, antigamente, foi denominado como passagem do Morbus Brill = Symmers para um sarcoma do retículo. Esta transformação em linfoma de alto grau de malignidade ocorre com bastante freqüência neste tumor. Encontramos em 40% de nossos linfomas foliculares, nos cortes, um quadro sarcomatoso (malignant lymphoma centroblastic).

Bennet e Millett (1) descreveram sob o conceito nodular "sclerotic lymphosarcoma" uma variação dos linfomas, que geralmente pode ser classificada na categoria centroblástica-centrocítica, e que além de um quadro folicular apresenta freqüentemente um crescimento difuso.

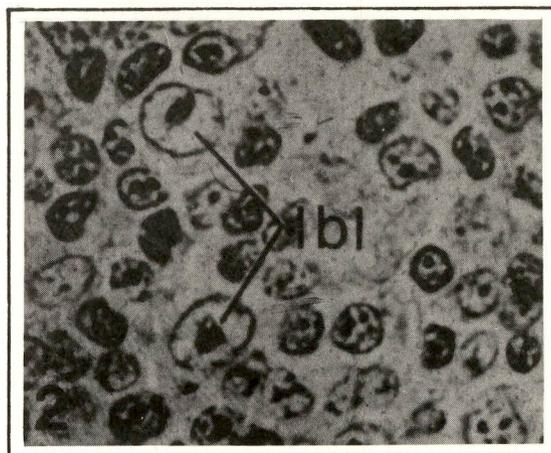


Fig. 2: Leucemia linfática crônica. Alguns linfoblastos (LLC) entre prolinfócitos e linfócitos. Giemsa.

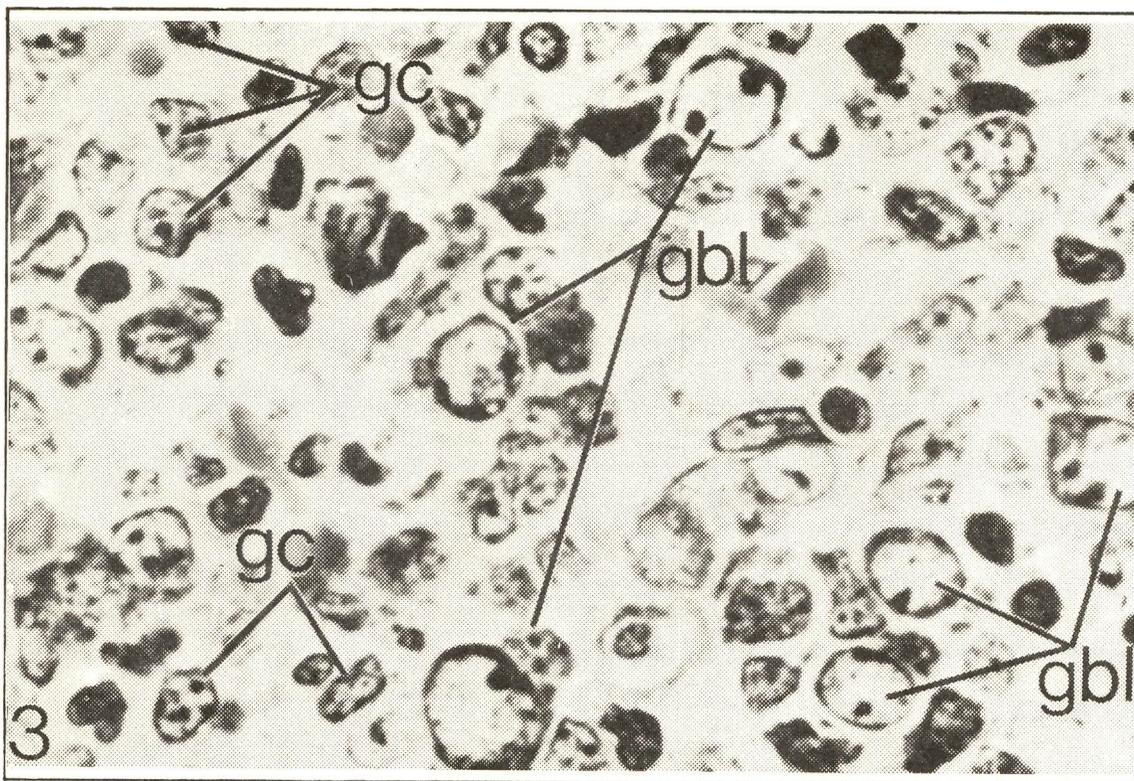


Fig. 3: Linfoma centroblástico-centrocítico. Vários centroblastos (GLC) com nucléolos de tama-

ño médio na membrana do núcleo. Alguns centrocítos típicos. Giemsa.

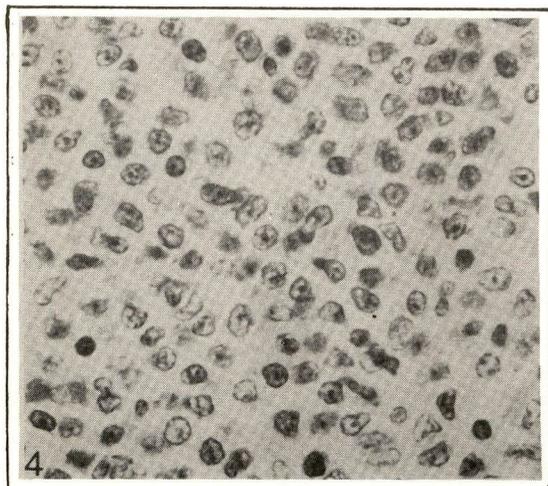


Fig. 4: Linfoma centrocítico. Visíveis apenas núcleos polimorfos, citoplasma não reconhecível. Nenhum centroblasto. Giemsa.

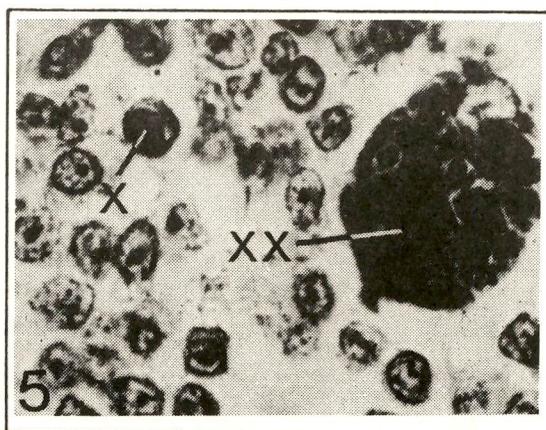


Fig. 5: Imunocitoma linfo-plasmocitóide com a afecção de cadeia u. Inclusão PAS-positiva intranuclear. Inclusão (X). Depósitos cristalinos PAS-positivos em um macrófago fortemente aumentado (XX) PAS.

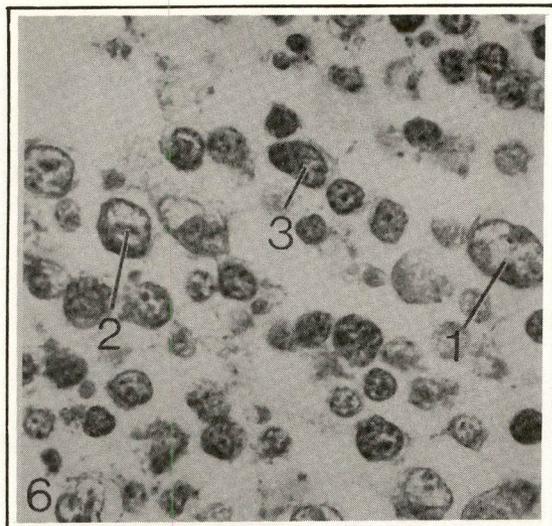


Fig. 6: Imunocitoma linfo-plasmocitóide com afeção de cadeia u. Imunoblasto (1), Plasmoblasto (2) e Proplasmócito (3). O citoplasma do plasmoblasto e da célula proplasmática é difusamente PAS-positivo-PAS.

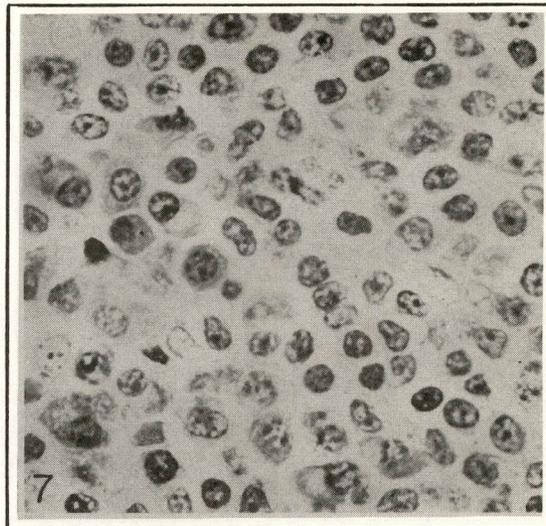


Fig. 7: Imunocitoma linfo-plasmocítico com macroglobulinemia. Linfócitos e células plasmáticas tipo Marschalkó. Giemsa.

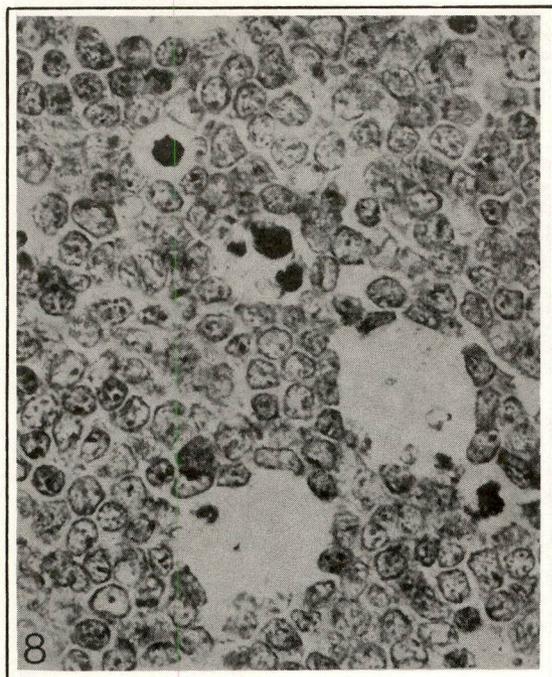


Fig. 8: Linfoma linfoblástico, tipo Burkitt. Aspecto de céu estrelado. Células bem juntas. Giemsa.

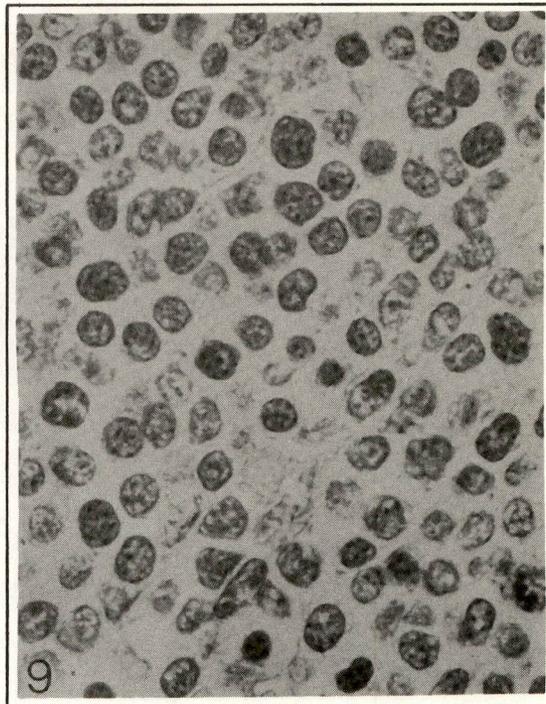


Fig. 9: Linfoma linfoblástico, tipo "convoluted cell". Vários núcleos com superfície giriforme. Células separadas entre si. Giemsa.

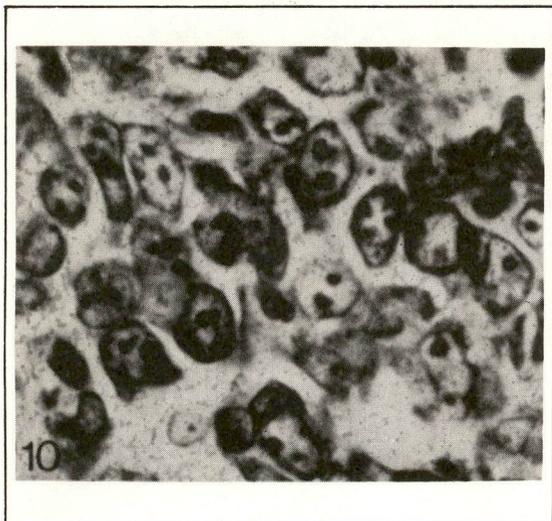


Fig. 10: Linfoma imunoblástico. Citoplasma fortemente basófilo. Grandes nucléolos geralmente centrais. Giemsa.

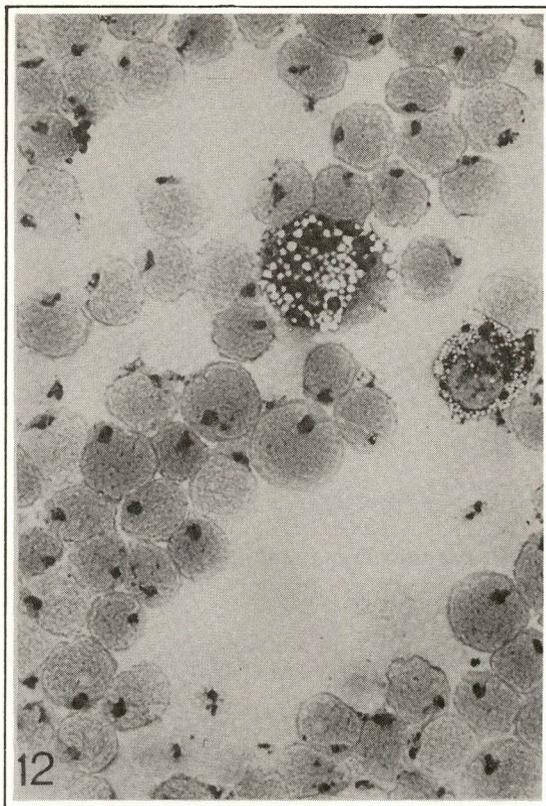


Fig. 12: Linfoma linfoblástico do tipo "convoluted cell". Esfregaços do Liquor cérebro-espinhal com reação fosfatase ácida. Forte positividade perinuclear focal nas células tumorais, 2 macrófagos positivos mais vacuolizados no centro do quadro.

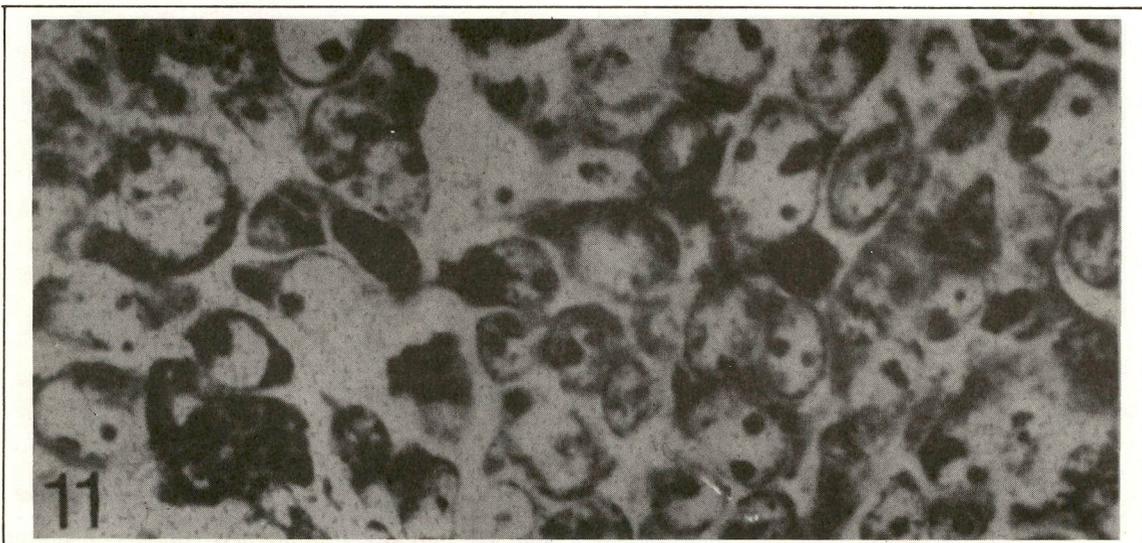


Fig. 11: Linfoma centroblástico primário. Citoplasma fortemente basófilo. Nucléolos geralmente de

tamanho médio encontrados na membrana nuclear. Giemsa.

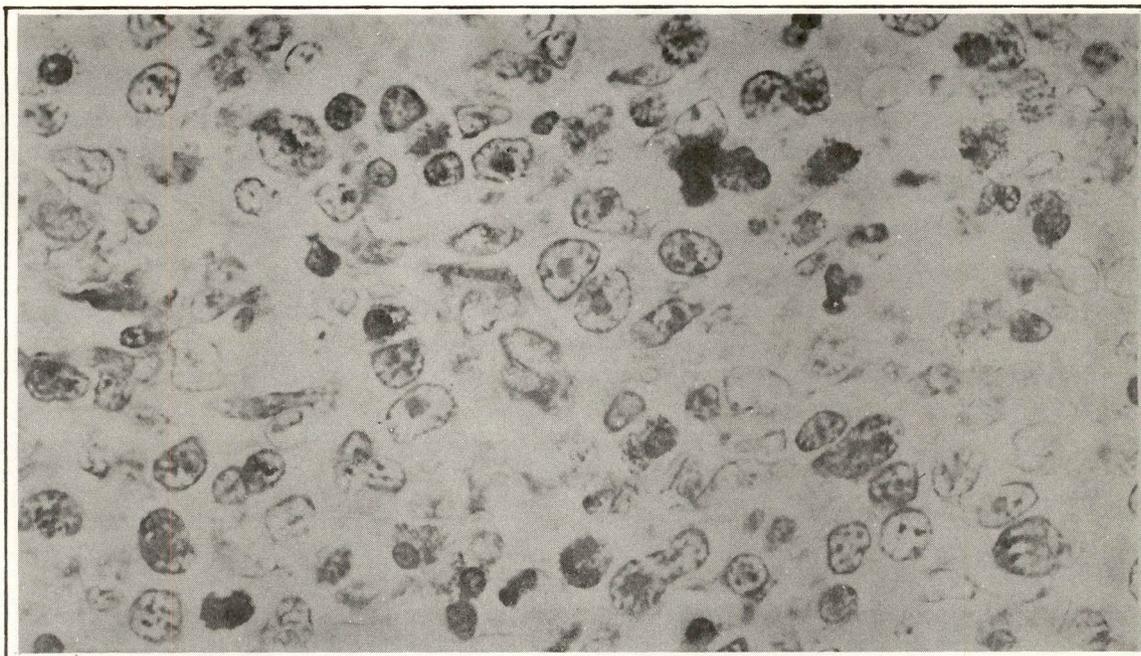


Fig. 13: Linfoma da Zona-T. No centro 2 blastos com núcleo oval, entre estes, ao lado de alguns blastos, predominam os linfócitos-T com núcleos polimorfos. Além disso, alguns leucócitos eosinófilos. R 651/75, 4-F. Mann, Giemsa 250X.

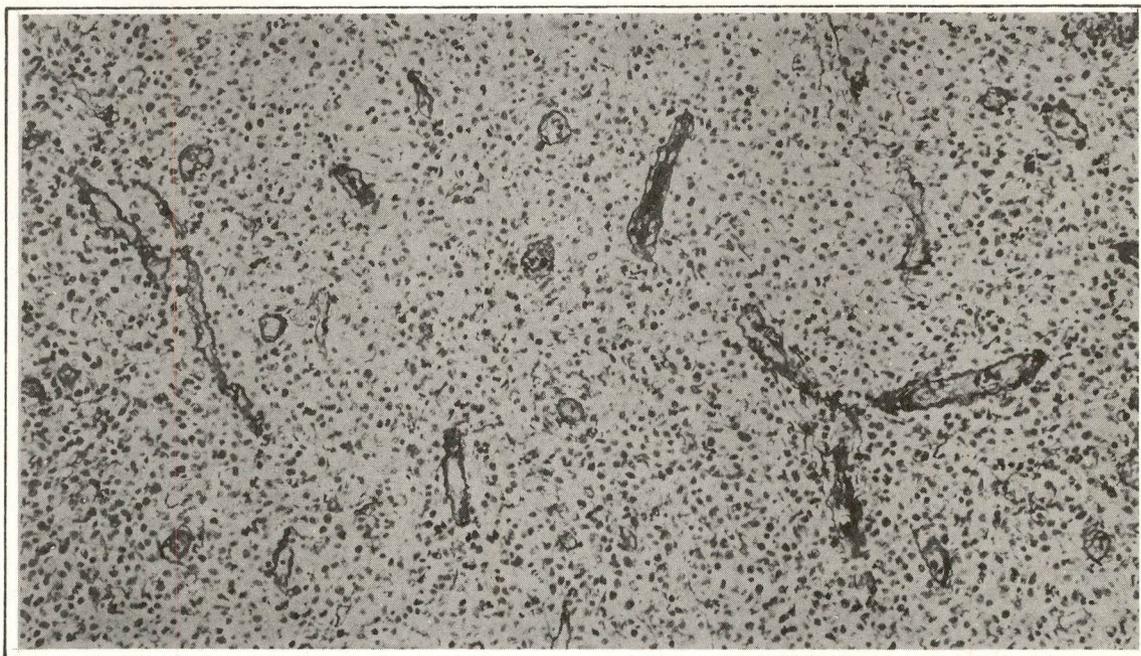


Fig. 14: A mesma preparação como na Fig. 13. Reação PAS. Numerosos vacúolos. 40X.

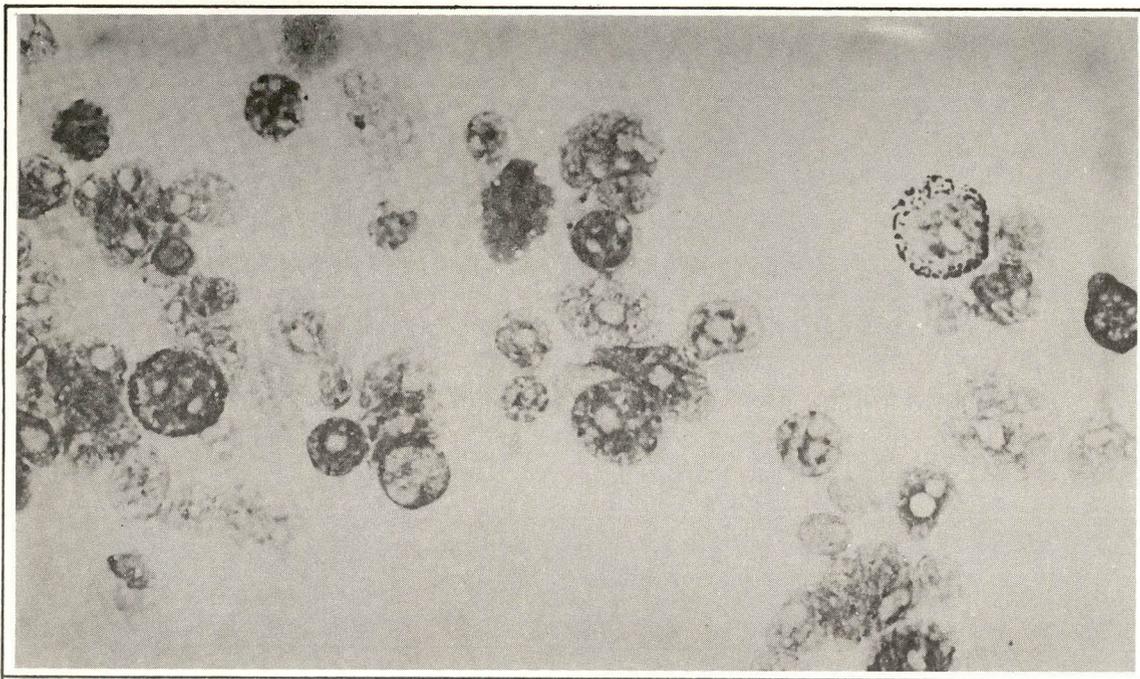


Fig. 15: O mesmo caso como na Fig. 13–14. Reação PAS na preparação aplicada com batidas. Várias células tumorais fortemente positivas. 250X.

II. LINFOMAS DE ALTO GRAU DE MALIGNIDADE

1. Linfoma maligno centroblastico

Inicialmente, na classificação de Kiel, foram chamados centroblasticos os linfomas que, no mesmo nódulo linfático ou em outro local, haviam mostrado ao mesmo tempo, ou antes, um linfoma centroblastico-centrocítico. Isto é, apenas os linfomas chamados centroblasticos secundários foram classificados como tal.

No decorrer do tempo pudemos, baseados em investigações comparativas imunológicas e morfológicas, e no microscópio eletrônico, confirmar a suposição de Lukes e Collins (21,22), segundo a qual há, também, um linfoma centroblastico maligno primário, que não se desenvolve a partir de

um linfoma folicular. Nós exigimos então, para o diagnóstico, um número predominante de blastos, e entre eles deve haver um considerável número de centroblastos típicos, i.e., de células que concordam com nosso critério de centroblastos, isto é, devem apresentar vários nucléolos de tamanho médio fixados à membrana. Entre estes centroblastos típicos podem encontrar-se, também, mais ou menos numerosos blastos maiores com grandes nucléolos de disposição central, que não podem ser diferenciados de imunoblastos. Estes ocorrem, também, no centro germinal normal. Além disso, às vezes são encontrados, também, alguns centrócitos. O crescimento é geralmente difuso, apenas ocasionalmente também folicular. Em 2 casos encontramos imunoglobulinas aumentadas no homogenado e rosetas de EAC na suspensão de células.

2. Linfoma maligno linfoblástico

O primeiro subgrupo deste Linfoma é apresentado pelo Tumor de Burkitt. Este consiste de células de tamanho médio fortemente basófilas, bem juntas, tornando muitas vezes os limites das células dificilmente reconhecidos. Entre estas células neoplásticas há, relativamente e regularmente distribuídas, grandes células reticulares histiocíticas, muito ricas em plasma e que mostram uma forte atividade fagocitária. Visto que se destacam em claro sobre o fundo escuro das células basófilas, aparece um quadro tipo "céu estrelado". Este quadro geralmente está presente, mas não é obrigatório.

A natureza das células tumorais não está ainda totalmente esclarecida. Lukes e Collins (21,22) as consideram como centroblastos. Certamente elas representam blastos da série linfócitos B-L (12).

Nos nossos diagnósticos falamos do Tipo-Burkitt e não Tumor-Burkitt, porque para o verdadeiro Tumor-Burkitt é necessária a demonstração de uma infecção virótica — vírus de Barr-Epstein (46). Esta raramente foi conseguida até agora em casos fora da África. O primeiro caso de tumor verdadeiro Burkitt fora da África foi identificado, recentemente por Zur Hausen em nosso material, pela técnica de hibridização.

O segundo subgrupo do linfoma linfoblástico é representado pelo linfoma do tipo célula "convoluted". O conceito "convoluted" significa uma forma especial do núcleo, e não da célula em si, e quer expressar que a superfície do núcleo é semelhante às sinuosidades do cérebro, quer dizer, "gyriform". Este tumor foi antes descrito por Leder (13) baseado em investigações histoquímicas, citoquímicas e enzimáticas e conside-

rado como eritreemia extremamente imatura. As células mostram aqui, como especial característica, uma aglomeração perinuclear focal, com atividade ácida de fosfatase. Esta fosfatase ácida está localizada na área do Complexo Golgi e corresponde, no microscópio eletrônico, a um grande complexo Golgi com grânulos lisosoma. Visto que a reação fosfatase ácida é uma característica bem típica deste tumor, falamos também do tipo fosfatase ácida desta neoplasia. A reação PAS é, às vezes, no mesmo local, positiva como a reação fosfatase ácida. Pode ser encontrada às vezes, também, em cortes de parafina e é em parte resistente à diástase, representando então glicoproteínas.

Uma outra característica importante do tumor é a propriedade das células tumorais, que se encontram separadas entre si (ao contrário do tumor-Burkitt). Entre as células tumorais apenas poucas fibras reticulares finas são demonstráveis. Um aspecto de "céu estrelado" não é observado, no entanto, não raramente são vistas células reticulares histiocíticas abundantemente distribuídas, com pouca fagocitose das células tumorais. O teor em mitoses às vezes é imenso. Com isto, às vezes aparecem dificuldades para diferenciar as mitoses das células tumorais picnóticas que também, não raramente, estão presentes em grande número.

Em muitos casos há um tumor no Timo, o que já indica uma origem de células-T do tumor. Isto é confirmado pelas técnicas-rosetas. As células tumorais formam, frequentemente, rosetas-E, no entanto, em todos os casos investigados a este respeito, adicionalmente encontramos rosetas mistas (Rosetas-E/EAC). Isto indica que se trata da forma madura dos linfócitos-T1, que ainda apresenta certos resíduos das cé-

lulas precursoras-T em forma do receptor-complemento.

Linke (comunicação pessoal) supõe que este linfoma, em sua forma leucêmica, corresponde ao linfoma, antes conhecido como leucossarcomatose (19).

Enquanto o tipo Burkitt e o "convoluted cell type" são relativamente raros, no nosso material de investigação, o subgrupo linfoblástico não classificado ocupa o maior lugar. Trata-se aqui, freqüentemente, de leucemias linfáticas agudas, que ainda não haviam sido identificadas clinicamente como tais. Em outros casos, existia um tumor evidente ("umschriebener") sem que existisse, ao mesmo tempo, uma leucemia linfática aguda. As células podem ser pequenas ou de tamanho médio, e ocorrem todas as formas entre ambas as variações. As células pequenas possuem um estreito citoplasma basófilo e núcleos arredondados com fina cromatina e pequenos nucléolos. As células de tamanho médio possuem um citoplasma um pouco mais largo, mais basófilo e nucléolos maiores, que podem ser dispostos centralmente ou às vezes na membrana.

A reação PAS, na preparação de esfregaço, não raramente é granulosa positiva e representa geralmente glicogênio. Todas as reações de enzimas são negativas.

Esta neoplasia representa o substrato morfológico da maioria dos casos de leucemia linfática aguda da infância.

3. Linfoma imunoblástico maligno (sarcoma imunoblástico)

Nós denominamos como linfomas imunoblásticos aqueles tumores aparecendo relativamente monótonos, que são compostos

de células basófilas, com predominância de núcleos ovais com grandes nucléolos. Os nucléolos geralmente têm posição central.

O citoplasma é escasso, ou pouco abundante. Não raramente vê-se já na preparação Giemsa uma diferenciação de células tipo plasmoblastos ou plasmócitos. Nós diferenciamos, daí, um linfoma imunoblástico com ou sem diferenciação plasmoblástica-plasmocítica. Os linfomas imunoblásticos com diferenciação plasmoblástica-plasmocítica, com certeza devem ser considerados como linfomas dos imunoblastos-B.

Isto pode ser comprovado mais ainda por investigação no microscópio eletrônico.

Nos linfomas com forte plasmobasofilia, porém, sem sinais de diferenciação para a série de células plasmáticas, esta demonstração não pode ser dada morfológicamente. Existe, porém, uma série de argumentos imunológicos apoiando nossa suposição, segundo a qual os linfomas imunoblásticos, na maioria, devem ser originados de linfócitos transformados e não de células reticulares. Os diversos argumentos o Dr. Stein apresenta no seu relatório. Quero me basear aqui, apenas, nos argumentos morfológicos.

1. Nos cortes e esfregaços coloridos em Giemsa, as células tumorais mostram uma surpreendente semelhança citológica com os imunoblastos da cultura de tecidos. São fortemente basófilas e possuem grandes nucléolos nos núcleos, assim chamados nucleolares.

2. No microscópio eletrônico, as células tumorais contêm numerosos polisomas e não podem ser diferenciadas dos imunoblastos da cultura de tecido ou do nódulo linfático modificado pela reação.

3. As células tumorais não contêm nenhuma esterase inespecífica como as células reticulares histiocíticas e os tumores malignos derivados destas.

4. Não pudemos comprovar, nem pelo microscópio eletrônico, nem pelo microscópio ótico, sinais de fagocitose ou formação de fibras nas células tumorais.

Somos, portanto, da opinião de que também os linfomas que parecem imunoblastos, os quais não são identificáveis como imunoblastos por técnicas imunológicas, devem ser considerados como imunoblastos até que nenhuma prova contrária seja obtida.

Nossas investigações, até agora, indicam que a maioria dos linfomas imunoblásticos pode derivar de células B. Observamos, po-

Tabela 3: Material de rotina não escolhido de linfomas Não Hodgkin do Registro Kiel de nódulos linfáticos (1965 - 1974).

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 (imunocitoma)	136	15.7
L.M. Plasmocítico (plasmocitoma)	7	0.8
L.M. Centrocítico	72	8.3
L.M. Centrobástico-Centrocítico	184	21.3
L.M. Centrobástico	10	1.2
Primário	7	0.8
Secundário	3	0.3
L.M. Linfoblástico	107	12.4
Tipo Burkitt	6	0.7
"convoluted"	7	0.8
inclassificados	94	10.9
L.M. Imunoblástico	134	15.5
Células Epitelióides		
Linfogranulomatose		
(Linfoepitelióide)	23	2.7
INCLASSIFICADOS	150	
Total:	864(+ 150)	

rém, também alguns casos isolados, nos quais a natureza de célula-T é provável ou certa. Estes linfomas imunoblásticos ainda não podem ser diferenciados morfológicamente dos linfomas imunoblásticos-B.

Os raros casos de descarga leucêmica no linfoma imunoblástico correspondem ao que nós antes denominávamos de reticulose maligna com grandes células (14A), conquanto a esterase inespecífica seja negativa. Mathé e al. denominaram ultimamente esta variação leucêmica como leucemia linfóide aguda imunoblástica. Isto, em princípio, está provavelmente certo.

Na classificação Kiel, reticulossarcomas verdadeiros ainda não são enumerados. Isto não significa que não existam reticulossarcomas verdadeiros. No entanto, será necessário definí-los novamente.

Segundo as investigações do nosso grupo de trabalho (25), há 4 tipos de células reticulares no nódulo linfático, a saber, as células reticulares **histiocíticas**, as **fibroblásticas**, que basicamente podem ocorrer em todas as regiões, assim como as células reticulares **dendríticas** e as **inter-digitantes**, que estão limitadas à região-T ou à região-B. Se procurarmos pelos reticulossarcomas, devemos considerar estes 4 tipos.

Até agora, provavelmente são descritas apenas variações histiocíticas, principalmente por K. Henry (10). Também nós temos no nosso material 5 linfomas, que provavelmente podem ser considerados como reticulossarcomas histiocíticos. Eles mostram, em parte, uma reação-esterase inespecífica fortemente difusa e ocorreram, em parte, já na infância.

FREQÜÊNCIA, IDADE E SEXO DOS CASOS DE LINFOMAS MALIGNOS

A tabela mostra a freqüência dos diversos linfomas no nosso material. Com isto, apenas o material de rotina é usado, enquanto os outros casos não são contidos. Porém, este material de rotina é essencialmente determinado junto também com muitos casos arbitrários ou causais. Assim, os dados da tabela 3 podem dar apenas uma indicação aproximada sobre a freqüência dos linfomas no material de rotina de um patologista. A freqüência, p.e., para a leucemia, não concorda de forma alguma com a freqüência real e, principalmente, com a freqüência na clínica. Em todo caso, é interessante notar que o Morbus Hodgkin é

quase a metade de nossos linfomas, e que, entre os linfomas Non Hodgkin, o linfoma centroblástico-centrocítico, o antigo Morbus Brill-Symmers, é o mais freqüente. Seguem os CLL, o linfoma imunoblástico, o linfoplasmocitóide, o linfoblástico e o centrocítico.

Na categoria importante dos "linfomas não classificáveis" há um número surpreendentemente alto de linfomas. Estes contém casos que, tecnicamente, foram mal trabalhados. Contêm ainda casos, nos quais não estivemos certos do nosso diagnóstico e que registramos, então, como diagnósticos de probabilidade. Finalmente, são aqui incluídos casos "problema" nos quais ainda não pudemos fazer diagnóstico definitivo. Isto mostra que ainda não estamos no fim dos nossos esforços para a classificação exata dos linfomas.

As curvas de idade nos linfomas malignos mostram uma notável regularidade: na infância ocorrem apenas linfomas de alto grau de malignidade, enquanto depois dos 20 anos de idade ocorrem linfomas de baixo grau de malignidade e apresentam seu pico geralmente aos 70 anos; no linfoma centroblástico-centrocítico isso ocorre aos 60 anos. O linfoma linfoblástico do tipo "convoluted cell" mostra um primeiro pico na infância e um segundo na idade adulta.

No que diz respeito ao sexo, todos os linfomas mostram leve e até moderada predominância no sexo masculino, apenas o linfoma centroblástico-centrocítico aparece mais freqüentemente na mulher.

CONCLUSÃO

As grandes transformações verificadas no progresso da pesquisa dos linfócitos e da imunologia não deixaram de trazer consequências para a compreensão dos linfomas.

Essas transformações possibilitaram, pela primeira vez, cobrir em extensão a função e a morfologia dos linfomas. O panorama mundial morfo-hematológico modificou-se

bastante em determinado setor. Seria tolice abafar estas transformações e continuar percorrendo velhos caminhos, a que se tenha acostumado. É preciso partir para algo novo, pois compromissos não levam à metade desejada. Teremos, igualmente, de nos habituar a novas concepções. Estas deveriam ser baseadas na morfologia das células e ser breves e precisas. Defendemos a Classificação Kiel, pois não só preenche aquelas condições, como também facilitaria a comunicação internacional, já que não representa o trabalho de um técnico isolado, mas sim de um grupo de cientistas. Espero que esta conferência não tenha despertado a impressão de que o nosso conhecimento dos linfomas está livre de lacunas. Bem ao contrário. Entretanto, acredito que não teremos de hesitar mais tempo para transformar as nossas descobertas em ação, pois com toda certeza os tipos de linfoma, na maioria, já podem

hoje, e em princípio, ser considerados esclarecidos.

Não desejo terminar sem uma palavra de agradecimento: o que hoje apresentamos — e quero aqui ser o porta-voz dos que falarão depois — é o resultado de intensiva cooperação clínico-patológica, como poucas vezes tem acontecido na Alemanha. Um incontável número de colegas deu sua desinteressada contribuição: ou traziam material fresco, ou preparavam esfregaços, enchiam os frascos enviados com preparados artisticamente acondicionados, não raro levando pessoalmente o pacote embalado com as próprias mãos ao Correio, para que nos chegasse em tempo. Assim, em silêncio, realizamos um trabalho miúdo infundável. A todos, assim como aos entusiásticos e sinceros colaboradores do nosso grupo de linfomas, devemos a possibilidade de hoje trazer à discussão um novo plano de linfomas.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BENNETT, M.H., MILLETT, Y.L.: Nodular sclerotic lymphosarcoma. A possible new clinico-pathological entity. *Clin. Radiol.* 20, 339—343 (1969).
- 2) CATOVSKY, D., PETTIT, J.E., GALETTO, J., OKOS, A., GALTON, D.A.G.: The B-lymphocyte nature of the hairy cell of leukaemic reticuloendotheliosis. *Brit. J. Haemat.* 26, 29 37 (1974).
- 3) DORFMAN, R.F.: Classification of non-Hodgkin's lymphomas (Letter to the Editor). *Lancet*, II, pp. 961—962, (1974).
- 4) DORFMAN, R.F., WARNKE, R.: Demonstration bei dem Lymphom-Meeting in Warrington/Virg., Sept. 1975.
- 5) FLANDRIN, G., DANIEL, T., FOURCADE, M., CHELLOUL, N.: Leucémie à "tricholeucocyte" (hairy cell leukemia), étude clinique et cytologique de 55 observations. *Nouv. Rev. Franç. Hémat* 13, 609—640 (1973).
- 6) GATIEN, J.G., SCHNEEBERGER, E.E., MERLER, E.: Analysis of human thymocyte subpopulations using discontinuous gradients of albumin: Precursor lymphocytes in human thymus. *Eur. J. Immunol.* 5, 312—317 (1975).
- 7) GATIEN, J.G., SCHNEEBERGER, E.E., PARKMAN, R., MERLER, E.: Isolation on discontinuous gradients of bovine albumin of a subpopulation of human lymphocytes exhibiting precursor characteristics. *Eur. J. Immunol.* 5, 306—312 (1975).
- 8) GÉRARD-MARCHANT, R., HAMLIN, I., LENNERT, K., RILKE, F., STANSFELD, A.G. van UNNIK, J.A.M.: Classification

- of non-Hodgkin's lymphomas. (Letter to the Editor) *Lancet*, 1974, II. pp. 406–408.
- 9) HAAK, H.L., De MANA. C.H., HIJMANS, E., SPECK, B.: Further evidence for the lymphocytic nature of leukaemic reticuloendotheliosis (hairy-cell leukaemia). *Brit. J. Haemat.* 27,31–38 (1974).
- 10) HENRY, K.: Eletron microscopy in the non-Hodgkin's lymphomata. *Brit. J. Cancer* 31, Suppl. 2,73–93 (1975).
- 11) JAFFE, E.S., SHEVACH, E.M., FRANK, M.M., BERARD, C.W., GREEN I.: Nodular lymphoma – evidence for origin from follicular B lymphocytes. *New Engl. J. Med.* 290, 813–819, (1974).
- 12) KELIN, G., CLIFFORD, P., KLEIN, E., SMITH, R.T., MINOWADA, J., KOURILSKY, F.M., BURCHENAL, J.H.: Membrane immunofluorescence reactions of Burkitt lymphoma cells from biopsy specimens and tissue cultures. *J. Nat. Cancer Inst.* 39 1027–1044 (1967).
- 13) LEDER, L.D.: Fermenthistochemisch Befunde bei chronischer Erythroblastose und akuter Erythramie. *Klin. Wschr.* 43, 795–796 (1965).
- 14) LENNERT, K.: Classification of malignant lymphomas (European concept). In: *Progress in Lymphology*, pp. 103–109, Rüttimann, A., Ed. Stuttgart: G. Thieme 1967.
- 14a.) LENNERT, K.: Pathologie der Halslymphknoten. Ein Abriß für Pathologen, Kliniker und praktizierende Ärzte. Berlin–Göttingen–Heidelberg–New York: Springer 1964.
- 15) LENNERT, K.: Diskussionsbemerkung bei U.S. – Japan Seminar on Malignant Diseases of the Hematopoietic System. Nagoya 1971.
- 16) LENNERT, K.: Pathologisch-histologische Klassifizierung der malignen Lymphome. In: *Leukämien und maligne Lymphome*, pp. 181–194. Stacher, A., Ed. München–Berlin – Wien: Urban & Schwarzenberg 1972.
- 17) LENNERT, K.: Origin of malignant lymphoma (Letter to the Editor). *Lancet* 1974, II, p 586.
- 18) LENNERT, K., NIEDORF, H.R.: Nachweis von desmosomal verknüpften Reticulumzellen im follikularen Lymphom (Brill Symmers). *Virchows Arch. Abt. B Zellpath* 4,148–150, (1969).
- 19) LINKE, A., FREUDENBERGER, B.: Über die Chemotherapie der Hämoblastosen und malignen Tumoren. In: *Symposien aktueller therapeutischer Probleme. H.3*, pp. 38–134. Stuttgart: F. Enke, 1960.
- 20) LOFFLER, H.: Cytologische Befunde beim Sézary–Syndrom. *Verhdsch. Ges. inn. Med.* 78,285–287 (1972).
- 21) LUKES, R.J., COLLINS, R.D.: New observations on follicular lymphoma. In: *Malignant Diseases of the Hematopoietic System. Gann Monograph on Cancer Research, Vol. 15*, pp. 209–215. Akazaki, K., Rappaport, H., Berard, C.W., Bennett, J.M., Ishikawa, E., Eds. Tokyo: University Press 1973.
- 22) LUKES, R.R., COLLINS, R.D.: A functional approach to the classification of malignant lymphoma. In: *Recent Results Cancer Res.* 46,18–30. Berlin–Heidelberg–New York: Springer 1974.
- 23) MATHÉ, G., BÉLPOMME, D., DANTCHEV, D., POUILLART, P., JASMIN, C., MISSET, J.L., MUSSET, M., AMIEL, J.L., SCHLUMBERGER, J.R., SCHWARZENBERG, L., HAYAT, M., De VASSAL, F., LAFLEUR, M.: Immunoblastic acute lymphoid leukaemia: An undescribed type. *Biomedicine* 20, 333–340, 1974.

- 24) MORI, Y., LENNERT, K.: Electron Microscopic Atlas of Lymph Node Cytology and Pathology. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- 25) MÜLLER-HERMELINK, H.K., HEUSERMANN, U., STUTTE, H.J.: Enzyme histochemical observations on the localization and structure of the T cell and B cell regions in the human spleen. *Cell Tiss. Res.* 154, 167-179, (1974).
- 26) NIEUWENHUIS, P., KEUNING, F.J.: Germinal centres and the origin of the B-cell system. II. Germinal centres in the rabbit spleen and popliteal lymph nodes. *Immunology* 26, 509-519 (1974).
- 27) PREUD'HOMME, J.L., SELIGMANN, M.: Surface bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative diseases. *Blood* 40, 777-794 (1972).
- 28) RAPPAPORT, H.: Classification of neoplastic diseases of the reticular system. In: Symposium on Lymphoreticular Tumours in Africa, Paris 1963, pp. 394-409. Roulet, F.C. Ed. Basel New York: Karger 1964.
- 29) RAPPAPORT, H.: Tumors of the Hematopoietic System. Atlas of Tumor Pathology, Sect. 3, Fasc. 8. Washington, D.C.: Armed Forces Institut of Pathology 1966.
- 30) RAPPAPORT, H., BRAYLAN, R.C.: Changing concepts in the classification of malignant neoplasms of the hematopoietic system. In: The Reticuloendothelial System, IAP Monograph No. 16, pp. 1-19. Baltimore, Md.: Williams & Wilkins 1975.
- 40) RAPPAPORT, H., WINTER, W.J., HICKS, E.B.: Follicular lymphoma. A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer (Philad.)* 9, 792-821 (1956).
- 41) SCHOEN, R., TISCHENDORF, W.: Klinische Pathologie der Blutkrankheiten. Stuttgart: G. Thieme 1950.
- 42) SHEVACH, E.M., JAFFE, E.S., GREEN, I.: Receptors for complement and immunoglobulin on human and animal lymphoid cells. *Transplant. Rev.* 16, 3-28 (1973).
- 43) STEIN, H., KAISERLING, E.: Surface immunoglobulins and lymphocyte specific surface antigens on leukaemic reticuloendotheliosis cells. *Clin. Exp. Immunol.* 18, 63-71 (1974).
- 44) STEIN, H., KAISERLING, E., LENNERT, K.: Neue Gesichtspunkte zur Systematik maligner Lymphome auf dem Boden immunochemischer Analysen. In: Leukämien und maligne Lymphome, pp. 195-201. Stacher, A., Ed. München Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1972.
- 45) STEIN, H., LENNERT, K., PARWARESCH, M.R.: Malignant lymphomas of B-cell type. *Lancet* 1972, II, pp. 855-857.
- 46) ZUR HAUSEN, H.: Oncogenic herpes viruses. *Biochim. biophys Acta (Amst.)* 417, 25-53 (1975).

*Alguns Problemas Morfológicos para Padronização de Diagnóstico e Subtipagem da Moléstia de Hodgkin Encontrados na Revisão de 115 casos **

Jesus Carlos Machado * *

INTRODUÇÃO

Em 1832, Thomas Hodgkin publicou seu relato sobre sete casos de uma estranha afecção diferente da tísica e outras doenças mais comuns da época, e que comprometia significativamente o baço e os gânglios linfáticos, acompanhada de sintomatologia clínica característica. Sucessivos trabalhos de Langhans (1872), Greenfield (1878), Sternberg (1892) e Reed (1902), deram o substrato anatomopatológico indispensável à então já denominada Moléstia de Hodgkin. A célula de Sternberg, Reed, ou Sternberg-Reed foi identificada como sendo patognomônica da Moléstia, e sem a qual o diagnóstico não podia ser concluído.

Em 1947, Jackson e Parker (3) procuraram correlacionar a evolução clínica com o padrão morfológico e propuseram subtipar a Moléstia de Hodgkin em: Para-Granuloma, Granuloma e Sarcoma, complementando trabalhos iniciais de Rosenthal.

O patologista tentava, pela primeira vez, na Moléstia de Hodgkin, interpretar os padrões

histopatológicos diversos que nela se observam, correlacionando-os com o possível comportamento clínico e mesmo com o prognóstico evolutivo.

Em 1966, em clássico trabalho, Lukes e Butler (5) propuseram, após exaustiva revisão de numerosos casos de Moléstia de Hodgkin existentes nos arquivos do "Armed Forces Institute of Pathology", em Washington, subtipar a Moléstia de Hodgkin em seis espécies: 1. e 2. Linfo e/ou Histiocitária Nodular e Difusa; 3. Esclerose Nodular; 4. Esclerose Difusa; 5. Mista; e 6. Reticular. Seus achados, puramente morfológicos, desde logo mostraram sua validade na prática clínica e, hoje, contam-se em dezenas os trabalhos confirmando a viabilidade da correlação clínico-morfológica dessa proposta. É bem verdade que os patologistas reunidos em Rye (1966), entre eles

* Trabalho apresentado no "Tutorial" sobre Linfomas Malignos patrocinado pela Divisão Nacional de Câncer do Ministério da Saúde e Fundação Centro de Pesquisas de Oncologia, em 28 de outubro de 1976, em São Paulo, BRASIL.

** Diretor da Divisão de Patologia do Instituto Butantan.

o próprio Lukes, propuseram diminuir os subgrupos para apenas 4 tipos: 1. Predominância Linfocitária; 2. Mista; 3. Esclerose Nodular; 4. Depleção Linfocitária.

Apesar de aparentemente esta subtipagem estar bem estabelecida, observamos em 1968, em Mesa-Redonda que coordenamos nos Congressos Integrados de Cancerologia, realizados em São Paulo, ao tentar o mapeamento dos Linfomas Malignos no Brasil, que, na maioria, os patologistas brasileiros, na ocasião, simplesmente não subtipavam a Moléstia de Hodgkin. Ainda hoje verificamos, em inúmeros casos revistos, que eles só possuem como diagnóstico Moléstia de Hodgkin, sem a subtipagem. Em 1971 (8), quando participamos de Reunião em Bethesda (Maryland—EUA), patrocinada pelo "National Institute of Health" e "International Union Against Cancer", pudemos novamente sentir a dificuldade na padronização da subtipagem da Moléstia de Hodgkin, por parte dos patologistas presentes e procedentes de vários países.

A controvérsia na subtipagem e, por vezes mesmo, a dificuldade no diagnóstico, acarretam não só prejuízos para os pacientes, mas também dificultam levantamentos estatísticos e epidemiológicos confiáveis. Assim, torna-se difícil, como vimos, não só o mapeamento da Moléstia de Hodgkin no nosso Brasil—Continente, como também poder-se afirmar com segurança, por exemplo, que a forma Esclero-Nodular é realmente menos freqüente em nosso meio.

Assim, para proceder um mapeamento confiável da Moléstia de Hodgkin no Brasil, tarefa perseguida desde 1968, é que julgamos oportuno avaliar alguns pontos críticos, não só para o diagnóstico, como também para a padronização dos seus subtipos, afim de oferecermos possíveis critérios a serem

seguidos. Com isso talvez possamos, também, estabelecer estatísticas comparáveis.

Com a experiência pessoal adquirida no diagnóstico e revisão de material dessa afecção, no Hospital de Câncer de São Paulo e no Comitê de Referência da Organização Mundial da Saúde para a Classificação dos Linfomas e Leucemias, nos propusemos revisar 115 casos de Moléstia de Hodgkin encaminhados ao Hospital de Câncer, ou a nós especialmente, para revisão. Nessa revisão pudemos detectar alguns problemas para o diagnóstico e, principalmente, para a subtipagem, que iremos relatar. Com a apresentação desses problemas, cremos poder iniciar tentativas objetivas de revisões de materiais e aperfeiçoar mesmo a padronização, atingindo posteriormente o objetivo colimado, qual seja o mapeamento da Moléstia de Hodgkin no Brasil. Este mapeamento é extremamente interessante, desde que Pelayo Correa e O'Connor (2) afirmam ter a Moléstia de Hodgkin aspectos especiais de distribuição sócio-econômica, com reflexos até no padrão histopatológico. O primeiro tipo, encontrado em países subdesenvolvidos, com condições sócio-econômicas pobres, apresenta incidência alta em crianças e tipo histológico pior. O segundo tipo é encontrado nas áreas rurais de certos países do Oeste, com estágio intermediário de desenvolvimento econômico, sendo ali a Moléstia de Hodgkin caracterizada por tipos histológicos também intermediários. Um terceiro tipo, verificado nos países economicamente desenvolvidos, mostra-se raro em crianças e apresenta quadros histopatológicos mais favoráveis.

MATERIAL E MÉTODOS

O material que utilizamos diz respeito a 115 casos de Moléstia de Hodgkin dos

arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Central — Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente de São Paulo, ou casos a nós especialmente encaminhados para revisão. Os casos foram selecionados, portanto, entre aqueles originados de outros patologistas que não os do Hospital A.C. Camargo, ou que tenham sido diagnosticados e subtipados por estes de forma diversa.

Tab. 1: DIAGNÓSTICOS PRIMITIVOS DOS 115 CASOS

1. Predominância Linfocitária (PL) — 21 (18,26%)
2. Esclerose Nodular (EN) — 15 (13,05%)
3. Celularidade Mista (CM) — 58 (50,43%)
4. Depleção Linfocitária (DL) — 21 (18,26%)

Total de casos: 115

Na Tabela 1, verificamos que dos 115 casos a forma mais freqüente é a Celularidade Mista (CM) com 50,43%, seguindo-se em igualdade a Predominância Linfocitária (PL) e a Depleção Linfocitária (DL) com 18,26% e, por último, a Esclerose Nodular (EN) com apenas 13,05%.

Tab. 2: REVISÃO (115 CASOS) MOLÉSTIA DE HODGKIN (M.H.)

1. PREDOMINÂNCIA LINFOCITÁRIA

— (PL) — 21 casos revistos

5. Não eram M.H.

1. Mudou-se para C.M.
23.66% Erro de Diagnóstico
28.57% Mudou-se Diagnóstico ou Subtipagem

2. ESCLEROSE NODULAR — (EN)

— 15 casos revistos

Todos confirmados como tal.

3. CELULARIDADE MISTA — (CM)

— 58 casos revistos

2. Não eram M.H.

7. Mudou-se para PL (HD)

8. Mudou-se para (EN)

3.44% Erro de Diagnóstico

29.31% Mudou-se diagnóstico ou Subtipagem

4. DEPLEÇÃO LINFOCITÁRIA — (DL)

— 21 casos revistos

1. Mudou-se para PL (HD)

5. Mudou-se para CM

4. Mudou-se para EN

47.61% Mudou-se Subtipagem

Na tabela 2, estão os dados encontrados na revisão dos 115 casos e as alterações propostas.

Na tabela 3, temos um resumo no qual verificamos, objetivamente, os erros e as alterações de subtipagem.

Tab. 3: ACHADOS NA REVISÃO DE 115 CASOS DE M. HODGKIN

De 115 casos — 7 não eram M.H. — 6.08% (margem de erro)

De 108 casos — 26 mudaram de Subtipagem — 24.07%

Dos 26 que mudaram:

12 (EN) — 46.15%

06 (CM) — 23.07%

08 (PL) — 30.75%

Os métodos utilizados para o diagnóstico e a subtipagem são os preconizados pela Conferência de Rye (9) e os publicados por Lukes e Butler, em conjunto ou isoladamente, bem como os transmitidos em informação pessoal ou em reuniões por Lukes e Rappaport. Os métodos de coloração empregados foram os da H.E., Tricrômico de Masson ou Van Gieson.

DISCUSSÃO

Apesar das numerosas publicações relativas aos diferentes quadros anatomopatológicos

que a Moléstia de Hodgkin pode apresentar, padrões esses importantes para o tratamento, prognóstico e melhor compreensão da afecção, notamos que na subtipagem da mesma há pontos críticos que merecem melhor análise.

Assim, desde logo observamos que, dos 115 casos revisados (Tab. 1), 7 deles não apresentavam o quadro da Moléstia de Hodgkin, podendo 4 serem rotulados como provavelmente toxoplasmose e os outros 3 como linfadenites reacionais com grande número de linfócitos transformados, ou células epitelióides confundíveis com as células de diagnóstico da Moléstia de Hodgkin. Portanto, a margem de erro posicionou-se em 6.08%.

Dos 108 casos, 26 tiveram a sua subtipagem alterada, o que corresponde a 24.07% dos casos. Desses, 46.15% (12) foram enquadrados na forma Esclero-nodular; 30.75% (8) na Predominância Linfocitária (L e/ou H difusa) e 23.07% (6) na forma de Celularidade Mista.

A forma Esclero-nodular, portanto, corresponde a quase 50% das causas de erro na subtipagem. Acreditamos ser esse fato explicável pela diferença de conceito e a existência, segundo Lukes e Butler, de uma possível fase celular ("early phase"), que antecede a fibrose ganglionar e que é desconhecida ou cujo conceito não é aceito pela maioria dos que tratam com a Moléstia de Hodgkin.

Interessante é a análise desta forma porque, segundo autores americanos, ela é observada mais freqüentemente em mulheres com idade entre 40—50 anos, a maioria sendo de localização mediastinal e com evolução mais lenta, apesar de que, ao recidivar, compromete freqüentemente os pulmões e

ossos. J.C. Machado e col. (8) mostraram que, em nosso meio, também a forma Esclero-nodular compromete mais as mulheres (18/17 casos), mas somente dois casos eram mediastinais e o pico de incidência ia dos 20 aos 35 anos. Esses dados foram obtidos após exame de 141 casos do Instituto Central Hospital A.C. Camargo.

A publicação do relatório da conferência de Rye (6,9), onde foi simplificada a Classificação de Lukes e Butler, afirma que para o diagnóstico da forma Esclero-Nodular (E.N.) é importante: 1. O componente celular forma nódulos bem definidos rodeados por feixes bem distintos de colágeno; 2. Células reticulares anormais e de Sternberg-Reed são observadas em quantidades variáveis; 3. Células de Sternberg-Reed podem ser multinucleadas e ter abundante citoplasma, o qual é contraído pela fixação, dando a aparência de células em lacuna. O núcleo e o nucléolo dessas células de Sternberg Reed são freqüentemente menores que no tipo clássico.

Esta publicação, que é acompanhada pela grande maioria dos patologistas, não faz menção ao que observamos pessoalmente na exposição de Lukes, em recente Tutorial realizado em agosto de 1976, em Genebra, e também não assinala o que esse autor (7) e Butler (1) publicam a respeito da fase celular da Esclerose Nodular, ou a denominada Esclerose Nodular sem esclerose, como ouvimos na reunião realizada em 1971, em Bethesda, e aplicada por O'Connor, Pelayo Corrêa e Berard.

Para o diagnóstico da "fase celular inicial" ou "Esclerose Nodular sem esclerose", devemos salientar a importância das chamadas células em lacuna. Lukes e Butler não as consideram como células de diagnóstico, mas sim como células variantes encontradas

na Moléstia de Hodgkin. Enquanto para inúmeros patologistas — alemães principalmente, como ouvimos pessoalmente afirmações nesse sentido em "Tutorial" realizado por K. Lennert em Kiel, 1975 — essas células em lacuna não passam de lesões degenerativas ocasionadas por má fixação, para Butler (1) somente a fixação pelo Zenker produz essas lesões degenerativas. Para outros, principalmente Lukes e Butler, e para o grupo da escola americana constituído por Rappaport, Berard e Dorfman, essas células representam aspecto citológico extremamente importante para o diagnóstico das formas de Esclerose Nodular. O citoplasma apresenta membrana nítida e é xantomatóide, e contém núcleo lobulado e contorcido, com nucléolo evidente. Lukes afirma que a membrana nuclear nítida é evidência de que esta célula não é expressão de degeneração.

Esses elementos, mesmo na extrema dificuldade de se encontrar as típicas células de diagnóstico, favorecem o diagnóstico da afecção. Quando presentes, isolados ou agrupados, mesmo em pequena área do gânglio e apesar do gânglio poder exibir zonas de outros padrões histopatológicos de subtipos diferentes, deve a Moléstia de Hodgkin, segundo Lukes, ser enquadrada da forma Esclero-Nodular, mesmo na ausência de fibrose incipiente.

A atenção que Lukes e Butler dão a esta forma de Moléstia de Hodgkin, insistindo na sua identificação precisa, desde que tem comportamento clínico e biológico aparentemente diferente de outras formas, nos força a pelo menos observar em nosso material os casos que se superpõem, para verificarmos diferenças de incidência.

Como vimos, se a forma mediastinal da Esclerose Nodular é freqüente nos EUA,

entre nós é rara, predominando a localização ganglionar superficial e cervical.

Apesar de, em 1971, termos encontrado 24.8% de E.N. no nosso material, refizemos em teste cego, com o material agora selecionado, a revisão dos diagnósticos. Observamos que, de 27 casos finalmente rotulados como E.N., 15 constituíam as formas típicas com fibrose nodular característica, eosinofilia abundante, células em lacuna presentes e por vezes numerosas, o que faz por vezes, só por elas, o patologista firmar o diagnóstico sem mesmo encontrar as características células de diagnóstico. Outros 12 casos foram incluídos neste subtipo após revisão, sendo 8 deles pela presença marcante de células em lacuna em quadros sugestivos da forma de C.M. e 4 deles pela fibrose acentuada e também pelas células em menor número, mas sempre presentes. Curiosamente, de 12.9%, a freqüência passou para 25%, compatível com os dados que encontramos em 1971 (24.8%). Daí acreditarmos poder afirmar que em nosso material de M. de Hodgkin, em São Paulo, a forma E.N. constitui 25% dos casos. As diferenças que eventualmente possam advir de outras estatísticas devem ocorrer por outras razões que não os conceitos acima assinalados, como sejam a importância da presença das células em lacuna e a fase celular sem fibrose.

Outro aspecto interessante é a questão da Predominância Linfocitária (P.L.). Apesar de Lukes ter subscrito a classificação simplificada de Rye, ouvimos dele, em agosto passado, em Genebra, e lemos em seus artigos mais recentes (7), e referendada por Butler (1), a afirmação de que a classificação de Rye deve ser utilizada somente com finalidade de correlacionamento clínico-patológico, devendo o patologista utilizar a sua classificação inicial proposta com 6 sub-

tipos (1966). Essa classificação é mais consentânea com os padrões histopatológicos que o anatomopatologista encontra em seus casos. É especificamente o caso da Histiocitose difusa, onde a tendência é localizá-la ou entre a C.M. ou, por vezes, na D.L.. Encontramos 7 casos do primeiro exemplo e 1 caso do segundo. Há necessidade aqui do patologista ter um bom treino no sentido de reconhecer os histiócitos e células epitelioides benignas para separá-las das células de diagnóstico mononucleadas, o que sem dúvidas alguma levaria o caso em direção à C.M. ou mesmo à D.L.. Mas, uma vez realizado o diagnóstico diferencial entre a célula histiocitária ou epitelióide e as de diagnóstico, a sua localização na P.L. forma histiocitária difusa impõe-se. Este último caso é extremamente importante, porque ouvimos de Lukes que poucos são os seus casos de D.L., enquanto que Rosemberg da Stanford University afirmou possuir muitos em seu material. Sem dúvida, a causa do desentendimento está na diminuição da população linfocitária que ocorre na P.L. HD, com conseqüente aumento dos his-

tiócitos confundíveis com as células mononucleares de diagnóstico. Em nosso material, como vemos pela Tab. 2, 47.61% casos antes rotulados como D.L. passaram para outros subtipos (1 para P.L.; 5 para C.M.; e 4 para E.N.). A freqüência da D.L. no total de casos foi de 10.1%, abaixo da por nós verificada em 1971, 14.1%, com queda de cerca de 40% dos casos.

A C.M. ainda se constitui na cesta de papéis do patologista. Na dúvida, há tendência em colocar-se na C.M. o quadro histopatológico da Moléstia de Hodgkin. Na revisão que realizamos, 29.31% dos casos de C.M. modificaram a subtipagem para 7 P.L. (H.D.) e 8 E.N.. Interessante é que 2 deles não puderam ser rotulados como Moléstia de Hodgkin. Portanto, a causa de erro nesse material foi de 3.44%. Chama atenção a necessidade de analisar nesses casos a possível presença das células em lacuna, para se comprovar a fase celular da E.N., e a identificação diferencial dos histiócitos e das células de diagnóstico, para transferência do subtipo para P.L. H.D.

CONCLUSÕES

Podemos assinalar que, para o diagnóstico da Moléstia de Hodgkin, como o afirmam Lukes (7) e Butler (1), o importante hoje não é somente o encontro das células de diagnóstico, entre as quais se encontram as de Sternberg-Reed, mas sim a análise do meio no qual essas células se encontram. Esse meio varia desde uma grande riqueza em linfócitos, histiócitos e células epitelioides ou mesmo células gigantes de Langhans dispostas isoladamente ou em tubercúlos tipo Sarcoide, até uma fibrose incipiente ou acentuada, com ou sem material proteináceo amiloidótico aderido ao retículo ganglionar, completando-se com a presença das

discutíveis células em lacuna, até a presença rara ou acentuada de eosinófilos formando microabcessos acompanhados ou não de plasmacélulas.

A isso se deve somar a acuidade e experiência do patologista ao julgar sobre a identificação das células em lacuna, dos histiócitos e da qualidade da fibrose para se diagnosticar a subespécie da Moléstia de Hodgkin. A correta identificação das células de diagnóstico, onde os nucléolos tipo-inclusão ocupando 25% ou mais do núcleo são extremamente importantes, é fator primordial no diagnóstico correto. Ainda mais se nos lembrarmos que esses elementos têm

sido descritos em outras afeções que não a Moléstia de Hodgkin, como a mononucleose, por exemplo.

Essas observações são importantes, primeiro para o diagnóstico correto (6.08% de causa de erro) e, em segundo lugar, para a subtipagem adequada, excluindo-se os 24.07% de confusões que são, a nosso ver, efetivadas.

Ajustando-se essas conclusões, poderemos ter dados estatísticos comparáveis, não só entre os autores nacionais como, também, com mais segurança, com os estrangeiros, possibilitando levantamentos epidemiológicos da incidência comparativa entre as várias regiões do Brasil, e responder a questões como observamos atrás a respeito da forma Esclero-Nodular.

RESUMO

O autor analisa o diagnóstico anatomopatológico da Moléstia de Hodgkin com especial relevo para os aspectos histopatológicos que interferem com as variações na subtipagem. Acentua que encontrou, nos 115 casos revistos, 6.08% de erro de diagnóstico e 24.07% com mudança de subtipos. Assinala os aspectos fundamentais que acredita serem a causa de interpretação errônea, tais como, a correta identificação das células de diagnóstico dos histiócitos e elementos epitelioides, o diagnóstico das células em lacuna e sua importância como assinalam Lukes e Butler, e os aspectos diferenciais

das fibroses. Mostra os aspectos de incidência e de localização da forma Esclero-Nodular no nosso meio, diferentes daqueles relatados, principalmente, por autores americanos. Termina conclamando que outros dados, por outros autores, em diferentes locais do Brasil, devem ser efetuados, com a padronização proposta, para que levantamentos epidemiológicos da Moléstia de Hodgkin e seus subtipos possam ser realizados no nosso meio, com as ilações extremamente interessantes que deles poderão ser obtidas.

SUMMARY

The author analyzes the anatomopathological diagnosis of Hodgkin's disease, with special emphasis on the histopathological aspects that interfere with the variations in the classification according to subtypes. He stresses the fact that he has encountered 6.08% of erroneous diagnosis in 115 reviewed cases, and 24.07% change in subtypes. He points to fundamental aspects he believes to be the cause of wrong interpretation, such as the correct identification of the diagnostic cells of histiocytes and epithelium-like elements, the diagnosis of "lacunar" cells and their importance as

indicated by Lukes and Butler, and the differentiating aspects of fibroses. He shows the different aspects of incidence and site of the sclero-nodular form in his region, principally from those reported by American authors. He concludes with an appeal that other data, by other authors, be collected in different parts of Brazil, using the proposed patterns, so that epidemiological surveys of the Hodgkin disease and its subtypes be effected in our country whereby extremely interesting deductions may be derived.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BUTLER, J.J.: The natural history of Hodgkin's disease and its classification in the Reticuloendothelial system. Williams & Wilkins Co. Baltimore (1975).
2. CORRÊA, P. and O'CONNOR, G.T.: Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int. J. Cancer* 8:192-201, (1971)
3. JACKSON, H. and PARKER, F. JR.: Hodgkin's Disease and Allied Disorders. New York. Oxford University Press. (1947).
4. LENNERT, K.; MOHRI, N.; STEIN, H. and KAISERLING, E.: The histopathology of Malignant lymphoma. *Br. J. Haemat.* 31 (Supp-) 193-203 (1975).
5. LUKES, R.J. and BUTLER, J.J.: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 26:1063-1081 (1966).
6. LUKES, R.J.; CRAVER, L.F.; HALL, T.C.; RAPPAPORT, H. and RUBEN: Report of the nomenclature committee. *Cancer Res.* 26: 1311 (1966).
7. LUKES, R.J.: Criteria for involvement of lymph node, bone Marrow, Spleen and Liver in Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 31: 1755-1767 (1971).
8. MACHADO, J.C.; JAMRA, M.; OKUYAMA, M.H. e MARIGO, C.: Lymphoreticular tumors in São Paulo, Brasil. *J. Natl. Cancer Inst.* 50: 1651-1655 (1973).

Estudo Clínico do VM-26 em Associação de Drogas no Tratamento dos Linfomas Malignos, Leucemias e Tumores Sólidos

José Carlos do Valle *

Álvaro Alberto Saraiva Pontes **

Raul de Carvalho Filho ***

Margarida Monerat Haberfeld de Mattos ****

RESUMO

O derivado da podofilina, epipodofilotoxina (4'-dimetil-9-(4,6-O-2-tenilideno- β -D-glicopiranosídeo) - VM-26, sintetizado pelo Laboratório SANDOZ, vem sendo amplamente estudado e os resultados têm-se demonstrado favoráveis, principalmente nos linfomas malignos, nas leucemias monocíticas e mielomonocíticas, bem como em alguns tumores sólidos - carcinoma de células transicionais da bexiga, adenocarcinoma do cólon, tumores malignos do ovário, tumores cerebrais e nos derrames malignos cavitários. Os autores apresentam sua experiência nestas neoplasias malignas, excluindo-se apenas os tumores cerebrais da casuística. Os resultados em esquemas de poliquimioterapia parecem indicar a validade do VM-26, embora, em concordância com os demais grupos que vêm estudando a droga, não se tenham obtido remissões completas exclusivamente com o seu uso, mas somente remissões parciais ou mesmo ausência de resposta.

INTRODUÇÃO

A epipodofilotoxina (VM-26), derivado semi-sintético da podofilina, um produto

natural extraído da Flor de Maio (Mandrake) - *Podophyllum peltatum* (1) apresenta ação citostática bem demonstrada in vitro (2, 3) e em vivo (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Sua ação se processa na fase G₂, impedindo as células de entrarem em mitose (3). Deste modo, este mecanismo é diferente da podofilotoxina, colchicina e dos alcalóides da vinca, cujas substâncias atuam no fuso celular, ligando-se às proteínas microtubulares (tubulina), impedindo a organização do fuso mitótico (3, 11).

-
- (1) Resultados iniciais do estudo cooperativo realizado entre o Instituto Nacional de Câncer, Hospital de Oncologia do Instituto Nacional de Previdência Social e MEPREL - Medicina Especializada e Preventiva - Rio de Janeiro - Brasil.

* Chefe do Serviço de Clínica Médica do Instituto Nacional de Câncer.

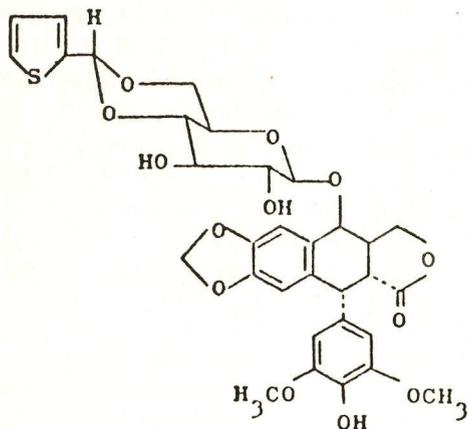
** Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital de Oncologia do Instituto Nacional de Previdência Social (INPS). Assistente do Serviço de Clínica Médica do Instituto Nacional de Câncer (INCa).

*** Assistente do Serviço de Clínica Médica do INCa.

**** Hematologista do INCa.

Experimentalmente, esta droga, in vivo, atua na leucemia L1210, no tumor ascítico de Erlich e no tumor 256 de Walker, nos quais o crescimento é inibido, respectivamente, em cerca de 60%, 75% e 96% (2,13). Como já havia sido largamente experimentada em estudos das Fases I e II (4, 5, 6, 7, 8, 10, 12), resolvemos empregá-la em esquemas em associação, naquelas neoplasias cuja ação estava bem determinada.

QUÍMICA — O VM-26 (C₃₂H₃₂O₁₃S) apresenta peso molecular de 656,7 e é pouco solúvel em água, sendo necessário sua dissolução em solventes como o álcool benzílico, dimetilacetamida, polietoxilato do óleo de castor e álcool absoluto (12). Ácido maleico é adicionado para tornar o pH 5,1. Sua fórmula estrutural é mostrada abaixo.



MATERIAL E MÉTODOS

As neoplasias foram selecionadas, levando-se em conta sua responsividade ao VM-26 anteriormente demonstrada — linfomas (14, 15), leucemias monocíticas (14, 15), tumores do cólon, e do ovário (16), da bexiga (4, 8), bem como nos derrames cavitários (15, 16). Foram estudados 26 pacientes em estudo cooperativo realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCa), no Hos-

pital de Oncologia do Instituto Nacional de Previdência Social e na clínica MEPREL — Medicina Especializada e Preventiva, instituições do Estado do Rio de Janeiro, no período de março de 1975 a janeiro de 1977.

Os tumores compreendiam 9 casos de Linfoma não Hodgkin, 5 casos de carcinoma da bexiga, 4 de adenocarcinoma do cólon, 2 de leucemia mielomonocítica, 2 de adenocarcinoma de mama, 1 de doença de Hodgkin, 1 de leucemia de células linfosarcomatosas, 1 de carcinoma papilífero do ovário e 1 de adenocarcinoma do jejuno. A idade variou de 21 a 74 anos, sendo 18 pacientes do sexo masculino e 8 do sexo feminino. A elegibilidade baseou-se na ausência de resposta aos tratamentos clássicos. O VM-26 era então incluído como droga alternativa, em esquemas de poliquimioterapia. Revisão clínico-laboratorial era efetuada previamente para se determinar condições favoráveis à quimioterapia intensiva — boa reserva medular, determinada através do hemograma completo e/ou do mielograma; e ausência de lesão significativa hepática e renal, demonstrada respectivamente pelas provas de função hepática e renal.

Quatro pacientes foram excluídos da avaliação final, por terem morrido antes de 40 dias do início do tratamento — 2 casos de linfoma não Hodgkin, 1 caso de carcinoma da bexiga e 1 de leucemia monocítica.

O VM-26 era administrado segundo o esquema determinado por F. Muggia (12), 67 mg/m², semanalmente, diluído em solução glicosada a 5%, 250 ml, gota a gota IV, durante 30 minutos, sendo o intervalo ajustado segundo a tolerância. Na presença da elevação de uréia (> 50 mg%), transaminases oxalacética e perúvica (> 45u) e da diminuição dos leucócitos (< 4000 mm³), plaquetas (< 100 000 mm³) ou agravamen-

to da condição clínica, o tratamento era suspenso.

RESULTADOS

Vinte e seis pacientes foram avaliados e os resultados e toxicidade estão demonstrados no Quadro I. Os casos apresentados permitem-nos tirar algumas conclusões favoráveis ao emprego do VM-26. Dos nove casos de linfoma não Hodgkin, excluídos 2 da avaliação final, pelos motivos expostos anteriormente, 3 (43%) obtiveram remissão parcial após falência do COP clássico, continuando assintomáticos por muito tempo, apesar de apresentarem evidência da doença. O VM-26 foi empregado como droga isolada no tratamento do carcinoma de células transitórias da bexiga e, em 2 casos (50%) foi conseguida remissão parcial, dos quais 1 permaneceu assintomático por 6 meses, enquanto outro apenas por 2 meses. Nos dois casos de leucemia monocítica a droga foi empregada isoladamente, tendo ocorrido precária resposta objetiva em 1 caso, com regressão da hipertrofia da gengiva e, no outro, nenhuma resposta foi observada. Em um caso de leucemia de células linfossarcomatosas houve remissão parcial. O Quadro II mostra os tipos de tumores e os percentuais de resposta.

O VM-26 não parece ter validade apreciável no tratamento dos tumores malignos da mama. Contudo, dada a sua seletividade para as membranas serosas, é de se considerar a possibilidade do seu emprego nos derrames cavitários, por infusão venosa ou intracavitária. Um caso de ascite e outro de derrame pleural por metástases de adenocarcinoma da mama foram beneficiados pela injeção de 100 mg de VM-26 local. O caso 20 evoluiu da mesma maneira favorável. Tratava-se de adenocarcinoma metastático do cólon com volumosa ascite. Além

de regredir em 20% as massas palpáveis, 2 ciclos de VM-26 foram suficientes para fazerem regredir totalmente a ascite.

A resposta favorável em 3 casos de tumores do cólon de 4 tratados (75%) e em 1 caso de adenocarcinoma do jejuno, provavelmente poderá ser explicada pela eliminação apreciável da droga pelas fezes. A associação do VM-26 com o 5-fluorouracil parece ser sinérgica pelos bons resultados obtidos.

O único caso de doença de Hodgkin incluído na casuística não nos permite tirar conclusões objetivas, apesar de que ele não estava respondendo mais ao MOPP quando substituímos a vincristina pelo VM-26, com regressão de aproximadamente 40% dos linfonodos periféricos e 20% do fígado. Contudo, veio a falecer 90 dias após o início do esquema, por septicemia.

O único caso de adenocarcinoma do ovário havia sido considerado inoperável. Tratado pela associação de VM-26, adriamicina e ciclofosfamida, com regressão da ascite e da massa abdominal, foi, em seguida, submetido à laparotomia exploradora, tendo sido ressecada a tumoração, permanecendo, no momento, sem manifestação da doença.

TOXICIDADE. — Nas doses empregadas (60 a 100 mg/m²) não foi encontrada toxicidade significativa, mesmo em esquemas em associação. A tolerância é boa, sendo mais comumente verificados náuseas e vômitos. A leucopenia foi moderada, não se constituindo em obstáculo ao prosseguimento dos protocolos instituídos. A maioria dos pacientes tolerou perfeitamente as doses administradas. A alopecia foi ocorrência rara e somente registrada em um caso, quando o VM-26 foi associado aos 5-fluorouracil (caso 22). Em um caso ocor-

reu mácula eritematosa na região epigástrica sem nenhum incômodo para o paciente, tendo desaparecido ao final de duas semanas (caso 26). Intolerância aguda descrita por outros autores (15), como choque ou insuficiência respiratória, não foi observada.

CASOS CLINICOS. — Particularmente significativos foram os três casos que demonstram a validade do VM-26 e que descrevemos em seguida.

Caso 13 — Homem branco de 67 anos foi internado em 21 de maio de 1975 no Hospital de Oncologia do INPS — RJ, com diagnóstico de carcinoma de células transitórias da bexiga com bloqueio ureteral direito, apresentando disúria, polaciúria e hematúria. Suas queixas se iniciaram em novembro de 1973, quando notou o aparecimento de sangue na urina. Em fevereiro do ano seguinte apresentou episódio de hematúria maciça e de dor intensa à micção. Em junho de 1974 foi submetido à cistotomia exploradora com exérese e fulguração de tumorações vesicais múltiplas e ureterotomia cutânea à direita. Iniciou tratamento com 50 mg IV de VM-26 por 5 dias, repetindo-se cada 21 dias o ciclo. Após o primeiro ciclo desapareceram os sintomas e o tratamento continuou até serem completados 6 ciclos. Neste período ficou livre de manifestação da doença, quando a cistoscopia de controle revelou recidiva do tumor. Foi então reiniciado o tratamento em dezembro de 1974, porém, apesar de ter tido resposta subjetiva favorável, sua sintomatologia, bem como a tumoração, permaneceram inalteráveis.

Caso 25 — Mulher de 33 anos foi examinada em 26 de novembro de 1975 no Instituto Nacional de Câncer, referindo tumoração no abdome. Há cerca de 18 meses vinha apresentando dor abdominal de pouca

intensidade, agravada durante as menstruações. Quatro meses antes, notou tumoração endurecida nesta região, acompanhada de náuseas, vômitos, lassidão, anorexia e emagrecimento. O exame físico revelava aumento de volume abdominal, com ascite e massa de consistência cística com áreas endurecidas e delimitação prejudicada. Linfonodos inguinais palpáveis bilateralmente. Períneo com rotura de II grau, retoccele de II grau. Retossigmoidoscopia e cistoscopia normais. RX de tórax normal. A urografia excretora demonstrou ascite, pequena dilatação pielocalicial à direita e compressão extrínseca da bexiga. Cintilografia hepática normal. Leucócitos $12\ 200\ \text{mm}^3$, Na $137\ \text{mEq}/1$, Cl $99\ \text{mEq}/1$ e K $3,8\ \text{mEq}/1$. A punção abdominal deu saída a líquido serosanguinolento e a citologia foi classe IV. Instituído esquema com vincristina $0,75\ \text{mg}/\text{m}^2$, ciclofosfamida $600\ \text{mg}/\text{m}^2$, 5-fluorouracil $600\ \text{mg}/\text{m}^2$ no 1o. dia e prednisona $40\ \text{mg}/\text{m}^2$ durante 5 dias, sendo realizados 6 ciclos sem resposta. Substituído esse esquema por 10mg de mostarda fenilalanina, durante 5 dias, repetindo-se a cada 21 dias, após 2 ciclos, não se obteve resposta. Em março de 1976 foi realizada paracentese com infusão de 100mg de VM-26 e 8 dias após foram retirados cerca de 300 ml. Três meses após iniciou-se novo protocolo com adriamicina $40\ \text{mg}/\text{m}^2$ (1o dia), VM-26 50mg (2o dia) e ciclofosfamida $200\ \text{mg}/\text{m}^2$ (3o, 4o e 5o dias). Seu estado geral melhorou progressivamente até o 4o ciclo, sendo, então, encaminhada à laparotomia exploradora.

Na cirurgia foi retirada volumosa tumoração do ovário direito, com áreas císticas, ocupando toda a cavidade abdominal (35cm X 45cm). Realizada histerectomia total, aneختomia bilateral e omentectomia. A histopatologia mostrou carcinoma papilífero do ovário. Evoluiu bem e teve alta hospita-

lar em boas condições, sendo mantida com 10mg de mostarda fenilalanina durante 5 dias, repetindo-se o ciclo cada 40 dias.

Caso 26 — Homem de 26 anos foi examinado pela primeira vez em fevereiro de 1975 apresentando linfonodos cervicais, axilares e inguinais bilaterais muito aumentados e endurecidos com cerca de 3cm de diâmetro. Hepatimetria de 17cm e volumosa esplenomegalia. Febre e emagrecimento de 6 kg em dois meses. Foi diagnosticado leucemia de células linfossarcomatosas com 80% de células linfóides no sangue periférico. Tratado com ciclofosfamida 400 mg/m² e vincristina 0,75 mg/m² no primeiro dia e prednisona 40 mg/m² por 10 dias. Os ciclos repetiam-se a cada 21 dias. Remissão parcial foi conseguida, embora o doente não seguisse regularmente o tratamento prescrito. Na apresentação da leucemia foi diagnosticado herpes simples no tronco. Em março de 1975 o RX de tórax mostrava derrame pleural bilateral. Manteve-se bem até agosto de 1975, quando ressurgiram os linfonodos cervicais. Persistia o herpes simples. Tratado com dose única de daunoblastina 120mg e ciclofosfamida 400 mg/m² e mantido com 6—mercaptopurina 150 mg/dia.

Uma semana após apresentou dispnéia e o RX de tórax revelava condensações em faixas nas bases pulmonares e aumento da área cardíaca. Tratado com 2g de ampicilina nas 24 horas. Dias após seu estado agravou-se e novo RX de tórax mostrou aumento mais pronunciado da área cardíaca, volumoso derrame pleural à direita, até o terço médio do pulmão e menor à esquerda, no seu terço inferior; condensações no lobo médio e inferior do pulmão direito, adeno-megalia paratraqueal direita. A biópsia do pulmão revelou apenas pleurite crônica inespecífica, sendo negativas as culturas

para microorganismos, para pesquisa de fungos e de outros parasitos patogênicos. O exame do líquido ascítico só mostrava escassos linfócitos, histiócitos e células mesoteliais. O ECG era de crescimento ventricular esquerdo. Em novembro o derrame pleural tornou-se mais volumoso bilateralmente e apresentava infiltrado intersticial no pulmão direito. Novo ECG era compatível com miocardite devido à diminuição do QRS e aumento do segmento PR. O quadro clínico e eletrocardiográfico foi atribuído a possível miocardite por daunoblastina, apesar da dose empregada ter sido muito abaixo do limite da dose tóxica. Os exames realizados nessa ocasião, deram os seguintes resultados: leucócitos 46000/mm³, bastões 0, eosinófilos 0, segmentados 5, monócitos 1, células linfóides 29, hemoglobina 10,7g%, hematócrito 31%, plaquetas 180000/mm³, hemossedimentação 42mm, colesterol 244mr%, CPK 360u, TGP 12u, TGO 19u, DHL 985u, uréia 41mg%, creatinina 1,1mg%, glicose 71mg%, Na 134mEq/1, K 4,8mEq/1, Cl 96 mEq/1, Ca 7,5mg%, P 4,0mg%, fosfatase alcalina 60u K.A., proteínas totais 5,9g%, albumina 3,9g% e globulina 2g%.

Medicado com digital, espirolactona, tiazida, restrição de sódio e repouso, com pouco resultado. Paralelamente ao tratamento da miocardite aplicou-se 100mg de VM—26 e 400 mg/m² de ciclofosfamida. O derrame pleural foi evacuado e injetado 25mg de mostarda nitrogenada e 100mg de aralen na cavidade pleural. A resposta foi excelente com regressão dos linfonodos em cerca de 80% e desaparecimento da dispnéia e da ascite. Aumentou 1 kg no peso corporal sem edemas e permaneceu assintomático. O hemograma de controle, além da leucopenia de 2700, mostrava redução das células linfossarcomatosas. O herpes foi tratado inicialmente com 150mg de levamisole

e 100mg de citosina arabinosídeo C durante 5 dias. Na ausência de resposta a este esquema foi tratado com 5×10^8 linfócitos IM do fator de transferência que fez regre-

dir o herpes. Permaneceu praticamente assintomático por 3 meses, quando desenvolveu corpulmonale refratário, vindo a falecer em janeiro de 1977.

COMENTÁRIOS

Os resultados encontrados vêm corroborar o descrito por outros autores, que o VM-26 é droga citotóxica de valia devendo ainda ser melhor pesquisada, principalmente quanto às suas possibilidades de associação com outros quimioterápicos. Sua eleição, ao que tudo indica, parece ser preferentemente para os linfomas, tumores da bexiga, do ovário, do cólon, nas leucemias monocíticas e mielomonocíticas e, em um caso, verificamos a remissão parcial, com resposta objetiva e subjetiva apreciável em leucemia de células linfossarcomatosas, quando vários esquemas haviam fracassado. O seu modo de ação predominantemente em G2, impedindo que a célula entre em mitose, faz supor que as melhores associações sejam com drogas fase S—específicas. Os estudos experimentais de Stähelin (3) mostram que o primeiro efeito do VM-26 é de produzir parada na mitose, na metáfase, à semelhança dos venenos do fuso celular. Entretanto, após 30 a 60 minutos, este efeito é gradualmente excedido por outro de maior magnitude, o de lise celular, na concentração de 1mg/1 ou mais. Visto que o VM-26 impede a entrada da célula na prófase ou metáfase, é evidente que sua ação como veneno do fuso celular torna-se inefetiva.

A resposta obtida em um caso de leucemia de células linfossarcomatosas, pelo emprego do VM-26 e ciclofosfamida após a ausência de resposta com a associação do COP e a de daunoblastina mais ciclofosfamida empregando em seguida 6—mercaptapurina de manutenção, indica a possibilida-

de do seu emprego possivelmente como de eleição neste tipo de leucemia, sabidamente de difícil tratamento. Os resultados obtidos com o VM-26 e 5—fluorouracil no tratamento dos tumores do cólon, quer avançados, quer como quimioterapia adjuntiva, apesar da pequena casuística, são encorajadores. Larry M. Allen e Patrick J. Creaven (17) encontraram que cerca de 57% do medicamento são eliminados por esta via e somente pequena fração é eliminada metabolicamente inativa pela urina.

Devido à sua afinidade pelas serosas, acreditamos que em qualquer derrame cavitário de origem maligna poderá ser empregado. Por outro lado, é possível que nos mesoteliomas possa dar resultados favoráveis, pelo tropismo pelas células mesoteliais. Particularmente interessante foi o caso mostrado de adenocarcinoma avançado do ovário; quando vários protocolos haviam falhado, a associação de VM-26, adriamicina e ciclofosfamida propiciou não só a resposta objetiva, com regressão da ascite, como também favoreceu a condição clínica para permitir a cirurgia radical.

Nos carcinomas avançados da bexiga, apesar da nossa experiência não nos ter impressionado quando empregamos a droga isoladamente, é possível que se consiga efeito sinérgico com a adriamicina, a ciclofosfamida e o 5—fluorouracil. Ao escrevermos o presente artigo estávamos experimentando o VM-26 com a adriamicina para o tratamento do carcinoma avançado de células transicionais da bexiga.

QUADRO I
RESPOSTA E TOXICIDADE COM O VM-26

PACIENTE	IDADE SEXO	DIAGNÓSTICO	TERAPÊUTICA ANTERIOR	MOPP	PR	Linfonodos e Fígado	90 dias	Náuseas e vômitos	HN2+PCB+PDN+ VM-26	ASSOCIAÇÕES N.º DE COM OUTRAS DROGAS	OBSERVAÇÕES
1	26/m	D. Hodgkin		MOPP	PR	Linfonodos e Fígado	90 dias	Náuseas e vômitos	HN2+PCB+PDN+ VM-26	3	Óbito por Septicemia
2	59/M	LNH		COP	0	—	—	0	CTX+PDN+ VM-26	3	—
3	22/m	LNH		RT - PCB	0	—	—	Náuseas e vômitos	—	6	Óbito
4	29/M	LNH		—	0	—	40 dias	Náuseas e vômitos, leucopenia	CTX+PDN+ VM-26	1	Excluído do estudo Óbito
5	46/M	LNH		Esplenectomia	0	—	40 dias	0	CTX+PDN+ VM-26	1	Excluído do estudo - Óbito
6	48/F	LNH		COP	PR	Fígado e Pele	7 meses	Leucopenia	CTX+PDN+ VM-26	5	Assintomático
7	45/M	LNH		RT - COP	PR	Fígado	7 meses	0	CTX+PDN+ VM-26	7	Assintomático com Esplenomegalia
8	45/M	LNH		COP - RT	PR	Linfonodos cervicais	—	Leucopenia	CTX+PDN+ VM-26	6	Assintomático
9	66/M	LNH		RT	0	—	40 dias	—	CTX+PDN+ VM-26	1	Óbito
10	70/M	LNH		COPP	0	Linfonodos cervicais e axilares	2 meses	Náuseas	CTX+PDN+ VM-26	2	Ausência de resposta CO60 supradiafragmático. Óbito após 60 dias
11	63/M	Ca de bexiga		Radioterapia	0	—	—	0	0	4	—
12	61/M	Ca de bexiga Metástase he		—	0	—	40 dias	0	0	1	Excluído do estudo. Óbito.
13	67/M	Ca de bexiga		Cistectomia	PR	Bexiga	6 meses	0	—	9	6 meses de remissão
14	74/M	Ca de bexiga		Cistectomia	PR	Bexiga	2 meses	0	—	2	—
15	68/M	Ca de bexiga		Cistectomia parcial	Prejudicada	—	—	0	—	1	Hemorragia digestiva durante o tratamento. Interrompido. Óbito.
16	34/F	Leucemia monocítica		—	PR	Gengiva	30 dias	0	—	1	—

QUADRO I (CONTINUAÇÃO)
RESPOSTA E TOXICIDADE COM O VM-26

PACIENTE	IDADE SEXO	DIAGNÓSTICO	TERAPÊUTICA ANTERIOR	VM-26	TIPO DE RESPOSTA	DURAÇÃO	TOXICIDADE	ASSOCIAÇÕES COM OUTRAS DROGAS	N.º DE CICLOS	OBSERVAÇÕES
17	21/F	Leucemia monoc.	—	0	—	40 dias	0	—	1	Excluído do estudo
18	55/F	Ca de mama	Mastectomia RT+CVR+MTX+5 FU+CTX	0	Ascite	60 dias	0	—	2	Metast. disseminadas. Ascite controlada com 100 mg de VM-26 local.
19	61/F	Ca de mama	Mastectomia Radioterapia	PR	Derrame pleural	7 meses	0	Estrogênio	1	Injeção na cavidade pleural. Assintomático.
20	37/F	Ca de cólon	—	PR	Peritônio	2 meses	0	5 FU+VM-26	2	Regressão da ascite. Redução de 20% das massas.
21	64/M	Ca de cólon	Cirurgia	PR	Linfonodos cervicais	2 meses	Leucopenia	5 FU+VM-26	4	Redução de 70% dos linfonodos cervicais D e 10% dos linfonodos E.
22	65/F	Ca de cólon	Colostomia	PR	Cólon, linfonodos cervicais	4 meses	Náuseas Alopécia	5 FU+VM-26	5	Tratamento suspenso. Disseminação metastática abdominal.
23	44/M	Ca de cólon	Colostomia	0	—	—	Leucopenia	5 FU+VM-26	5	Assintomático há 6 meses
24	45/M	Ca de jejuno	Ressecção intestinal e das metástases	PR	Linfonodos abdominais	4 meses	Náuseas	5 FU+VM-26	3	Assintomático sem evidência da doença.
25	33/F	Ca de ovário	VCR+CTX+5FU+PDN+PAM	PR	Ascite. Tumor do ovário.	3 meses	Leucopenia	ADM+VM-26+CTX	4	Após 4 ciclos ressecção total da tumoração. Assintomática.
26	26/M	Leucemia de células. linfossarcomatosas	COP - Dauno+CTX+6 MP	PR	Linfonodos Pulmão, Pleura e Fígado	3 meses	Leucopenia Eritema no epigástrico	VM-26+CTX HN2+Aralen intratorácico	3	Regressão de 80% dos linfonodos e 20% do fígado. Desaparecimento da ascite. Diminuição do derrame pleural. Óbito 3 meses após.

MOPP = mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazida e predinisona; HN2+PCB+PDN+VM-26 = mostarda nitrogenada, procarbazida, predinisona, VM-26; CTX = ciclofosfamida; COP = ciclofosfamida, vincristina, procarbazida e predinisona; RT = radioterapia; LN2 = linfoma não Hodgkin; 5 FU = 5-fluorouracil; 6 MP = remissão parcial ADM = adriamicina; PAM = mostarda fenilalanina; 6 MP = 6-mercaptopurina; DAUNO = daunoblastina.

QUADRO II
TIPOS DE TUMORES E NÚMERO DE CASOS ESTUDADOS

Diagnóstico	Nº de Casos Avaliados	Nº de Casos que Responderam		% de Respostas		
		CR	PR	Total	CR	PR
Doença de Hodgkin	1	0	0	0	0	0
Linfoma Não-Hodgkin (*)	7	0	3	43	0	43
Leucemia Monocítica (**)	1	0	1	100	0	100
Leucemia de Células Linfossarcomatosas	1	0	1	100	0	100
Carcinoma de Células Transicionais da Bexiga (***)	4	0	2	100	0	100
Adenocarcinoma da Mama	2	0	1	50	0	50
Adenocarcinoma do Cólon	4	0	3	75	0	75
Adenocarcinoma Papilífero do Ovário (****)	1	1	0	100	100	0
Adenocarcinoma do Jejunio	1	1	0	100	100	0
Total	22	2	11	64,4	9,9	54,5

(*) 2 casos foram excluídos da avaliação estatística, devido ao óbito precoce e por se ter feito somente 1 ciclo do protocolo.

(**) 1 caso foi excluído da avaliação devido ao óbito precoce (40 dias) do início do tratamento e por se ter realizado somente 1 ciclo do protocolo.

(***) 1 caso foi excluído da avaliação pelo óbito precoce (40 dias) do início do tratamento.

(****) A remissão completa foi obtida pela cirurgia radical que se seguiu à quimioterapia.

CR = Remissão completa; PR = Remissão parcial.

SUMMARY

Epipodophyllotoxin, 4'-demethyl-9-(4,6-O-2-thenylidene-B-D-Glucopyranoside) VM-26, a new podophyllotoxin derivative, was given to 26 patients with various types of malignant diseases — lymphoma, monocytoid leukaemia and carcinoma of bladder, breast, colon, jejunum and ovary. The authors found a special

usefulness in pleural and peritoneal effusions. The results point to a valid application of V-26 in these conditions and in many cases partial remissions were obtained when other protocols failed. The side effects were gastrointestinal symptoms such as nausea and vomiting; alopecia and leukopenia were negligible.

IN MEMORIAM

Ao terminarmos o presente artigo, a Dra. Margarida Monerat Haberfeld de Mattos havia falecido em dezembro de 1976. Concluiu seu mestrado em Hematologia no Serviço do Prof. Jean Bernard, em Paris. Hematologista das mais brilhantes do Instituto Nacional de Câncer, foi também extre-

mamente estimada pelos seus colegas de trabalho. Sua ausência deixou uma lacuna que dificilmente será preenchida. Esta publicação é uma reverência ao seu espírito de médico e de humanidade, como sempre soube se conduzir.

BIBLIOGRAFIA

- 1) KELLY, M. and Hartwell, J.: The biological effects and chemical composition of podophyllin. A review. *J. Nat. Cancer Inst.* 14:967, 1954.
- 2) STÄHELIN, H.: VM-26, a new podophyllotoxin glucoside derivative with anti L 1210 activity. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 10:86, 1969.
- 3) STÄHELIN, H.: 4'-demethyl-epipodophyllotoxin thenylidene glucoside (VM-26), a podophyllum compound with a new mechanism of action. *Europ. J. Cancer.* 6:303, 1970.
- 4) PAVONE-MACALUSO, M., Caramia, G., Rizzo, F.P., Vecchioni, M., Leone, G.: Lo stato attuale della chemioterapia loco-regionale e sistemica delle neoplasie vesicali. *Gaz. Med. It.* 132:291, 1973
- 5) RIVERA, G., AVERY, T. and Pratt, C.: 4'-demethylepipodophyllotoxin 9-(4,6-O-2-thenylidene-B-D-glucopyranoside) (NSC-122819; VM-26) and 4'-demethylepipodophyllotoxin 9-(4,6-O-ethylidene-B-D-glucopyranoside) (NSC-141540; VP-16-213) in childhood cancer: Preliminary observations. *Cancer Chemother. Rep. Part 1.* 59:743, 1975.
- 6) E.O.R.T.C., Co-operative Group for Leukaemias and Haematosarcomas-Clinical Screening of epipodophyllotoxin (VM-26) in malignant lymphomas and solid tumours. *Br. Med. J.* 2:744, 1972.
- 7) Skalansky, B.D. and cols.: 4'-demethyl-podophyllotoxin-B-D-thenylidene glucoside (PTG) in the treatment of malignant intracranial neoplasm. *Cancer* 33:460, 1974.
- 8) Pavone-Macaluso, M. and cols.: Clinical and experimental projects on chemotherapy of bladder tumours. *S.A. Med. J.* 48:631, 1974.

- 9) Dombernowsky, P. Nissen, N.I. and Larsen, V.: Clinical investigation of a new podophyllum derivative, epipodophyllotoxin, 4'-demethyl-9-(4,6-O-2-thénylideno-B-D-glucopyranoside) (NSC-122819), in patients with malignant lymphomas and solid tumours. *Cancer Chemother. Rep. Part 1.* 56:71, 1972.
- 10) MATHÈ, G. and cols.: Essai de traitement de divers hématosarcomes par le 4-déméthyl-épipodophyllotoxine-B-D-thénylidène glucoside (VM-26 ou EPT). *Nouv. Presse Med.* 3(8):447, 1974.
- 11) KRISHAN, A., Paika, K. and Emil Frei III. Citofluorométric studies on the action of podophyllotoxin and epipodophyllotoxin. (VM-26 and VP-16-213) on the cell cycle traverse of human lymphoblasts. *The J. of Cell Biol.* 66:521, 1975.
- 12) Muggia, F.M., Selawry, O.S. and Hansen, H.H.: Clinical studies with a new podophyllotoxin derivative, epipodophyllotoxin, 4'-demethyl-9-(4,6-O-2-thénylidene-B-D-glucopyranoside) (NSC-122819). *Cancer Chemoth. Rep. Part 1* 55:575, 1971.
- 13) Venditti, J.: Treatment schedule dependency of experimentally active antileukemic L 1210 drugs. *Cancer Chemother. Rep.* 55:35, 1971.
- 14) E.O.R.T.C.: Epipodophyllotoxin VP 16213 in treatment of acute leukaemias, haematosarcomas and solid tumours. *Br. Med. J.* 3:199, 1973.
- 15) MATHÈ, G. and cols: Two epipodophyllotoxin derivatives, VM-26 and VP 16213, in the treatment of leukemias, hematosarcomas and lymphomas. *Cancer* 34:985, 1974.
- 16) Tranekjer, A.S. and Brachetti, A.K.J.: In Vitro behaviour of gynecological tumours against a new podophyllotoxin derivative VM-26. *Proc. of the 7th Intern. Cong. of Chemoth. Prague*, 1971.
- 17) ALLEN, L.M. and Creaven, P.J.: Comparison of the human pharmacokinetics of VM-26 and VP-16, two antineoplastic epipodophyllotoxin glucopyranoside derivatives. *Europ. J. Cancer.* 11:697, 1975.

Estadiamento Cirúrgico dos Linfomas - como e porquê? Uma Visão Clínica do Problema

Dr. Sebastião Cabral Filho *
Dr. João Augusto Moreira Teixeira **
Dr. Eduardo Nascimento ***

INTRODUÇÃO:

Desde que se demonstrou a utilidade do estadiamento cirúrgico nos linfomas (1.9.10), o número de publicações a respeito aumentou sobremaneira. Mais e mais este procedimento tem sido usado por cirurgiões não especialistas. O que se tem verificado, no entanto, é que nem sempre existe uma visão verdadeiramente ampla da matéria que permita a realização de uma laparotomia que possa preencher todas as finalidades para as quais é proposta. O erro comum é julgar importante somente a esplenectomia, relegando a plano secundário as demais proposições. Temos recebido casos para tratamento após "Estadiamento Cirúrgico" em que foi realizada somente a esplenectomia e, às vezes, biópsia hepática.

O estudo dos linfonodos quase nunca é realizado, sendo biopsiados somente aqueles que se encontram muito aumentados de volume.

A finalidade do presente trabalho é recapitular cada passo de uma laparotomia para Estadiamento Cirúrgico dos Linfomas, des-

crevendo a importância e a necessidade de cada um.

Queremos ressaltar que a nossa visão do problema é meramente clínica, portanto, não nos cabe entrar em detalhes de técnica cirúrgica ou dificuldades que possam existir no cumprimento desta ou daquela etapa.

ETAPAS DA LAPAROTOMIA E ESPLENECTOMIA NO ESTADIAMENTO DOS LINFOMAS

1º INVENTÁRIO DA CAVIDADE:

O inventário da cavidade abdominal é regra geral em toda cirurgia eletiva e imperiosa para estadiamento dos linfomas.

Uma das finalidades desta cirurgia é estudar a biologia dos linfomas, sendo imprescindí-

* Do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia — Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

** Do Centro de Quimioterapia Antitumoral e Imunoterapia do Hospital Santa Mônica — Belo Horizonte — Minas Gerais

vel a pesquisa com descrição correta e detalhada de cada órgão. É inadmissível, uma vez realizada a abertura da cavidade, que não se colham todos os dados possíveis.

Devemos aqui lembrar que principalmente nos Linfomas Não Hodgkin pode-se encontrar comprometimento de qualquer órgão. (6)

A nosso ver, no inventário da cavidade de um paciente que se submete a estadiamento cirúrgico, devem-se examinar e descrever com exatidão os seguintes órgãos:

A - ESTÔMAGO, DUODENO, INTESTINO DELGADO E GROSSO:

Podem estar comprometidos em uma série de casos, principalmente nos Linfomas Não Hodgkin, podendo inclusive ser a sede primária dos mesmos. Outras lesões podem também ser encontradas em concomitância com o linfoma (úlceras, divertículos, pólipos, etc).

OBSERVAÇÃO: Descrever também essas lesões.

B - **BAÇO:** Deve ser descrito antes de sua retirada. (Adiante será descrita a esplenectomia).

C - **FÍGADO:** A descrição deste órgão é considerada de real importância, principalmente em nosso meio, onde as causas de hepatomegalia por outros processos são muito freqüentes, (esquistossomose, por exemplo) e necessita-se estudo mais adequado da concomitância dos mesmos com os linfomas.

D - **RINS:** A verificação de possível comprometimento renal deve ser feita, bem como a concomitância de outras doenças renais pesquisadas. (Quando houver anormali-

dade recomenda-se biópsia). É comum que se tenha, na evolução do tratamento dos linfomas, processo de insuficiência renal, sendo muitas vezes encontrado em necropsias comprometimento bilateral dos rins.

Descrever possíveis desvios dos ureteres e cálices por massas tumorais.

E - **PÂNCREAS:** A possibilidade do comprometimento existe e, portanto, deve ser pesquisada.

No material do Hospital A. C. Camargo, de São Paulo, foram encontrados alguns casos de comprometimento de pâncreas, mesmo em pacientes portadores de Doença de Hodgkin.

F - **OVÁRIO E GENITÁLIA INTERNA FEMININA:** Deve-se descrever com especial atenção o ovário, o qual é mais freqüentemente comprometido.

G - **GÂNGLIOS:** (Ver adiante)

2º ESPLENECTOMIA:

Tem sido proposta a esplenectomia, principalmente na Doença de Hodgkin, baseada numa série de condições, embora possam perdurar algumas opiniões em contrário. (4.8)

A - Tem sido demonstrado numa série de trabalhos que não se pode, por meios clínicos, ter a exata idéia do comprometimento do baço, e isto só tem sido conseguido após sua remoção e estudo anatomopatológico cuidadoso. (1.9.10.11). Nos trabalhos de Glatstein, por exemplo, foi encontrado:

- a) Baço clinicamente positivo 8/16
- b) Clinicamente negativo 20/84

B - Tem sido verificado que, durante a evolução do linfoma, normalmente há um comprometimento esplênico, usando-se mesmo dizer: "Todo baço de linfomatoso está ou estará comprometido pelo linfoma". Além disto, o comprometimento esplênico tem sido usado como fator de referência para o comprometimento hepático (9.10.11), já que cerca de 50% destes casos mostraram acometimento daquele órgão durante sua evolução.

C - O Hiperesplenismo também tem sido muito freqüente nos casos de linfoma.

D - No plano de tratamento dos linfomas, quando se usa radioterapia, o parênquima esplênico deve ser incluído no campo de irradiação (Fig. 1), sendo que, neste caso, são irradiados também o rim E, a base pul-

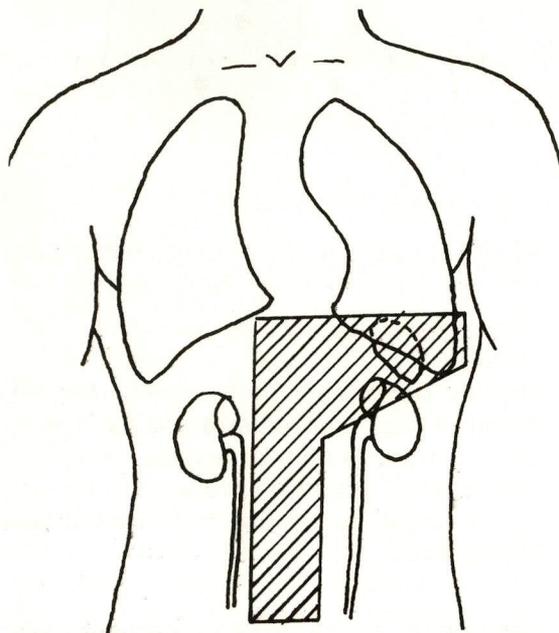


Figura 1 - Campo de radioterapia infradiafragmática, técnica do "Y" invertido, em paciente não esplenectomizado. Observa-se que o campo pega a base do pulmão E, a pleura E e o pólo superior do Rim E.

OBS.: Na figura foi omitido o campo que irradiaria os linfonodos ilíacos. (Ver fig. 2)

monar e a pleura. Após esplenectomia (Fig. 2), o campo engloba somente o hilo esplênico, deixando-se assim de irradiar as estruturas normais acima citadas.

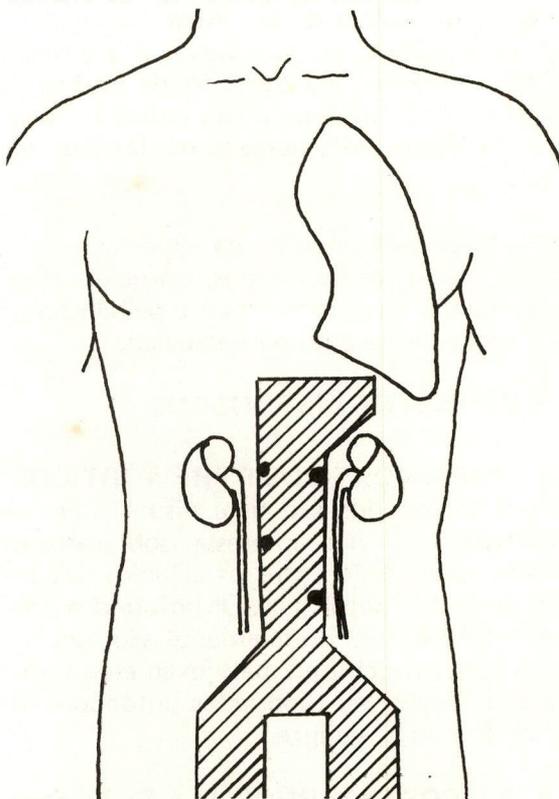


Figura 2 - Campo de radioterapia infradiafragmática, em paciente esplenectomizado, e com hilo esplênico "marcado" (clip de prata). Neste caso não são irradiadas as estruturas normais mostradas na Fig. 1.

E - Verificou-se que nos pacientes esplenectomizados, por liberação da medula, há uma tolerância melhor ao tratamento Rádio e Quimioterápico. Leucopenias e Plaquetopenias são mais raras do que naqueles pacientes não esplenectomizados. (5).

3º BIÓPSIA HEPÁTICA:

A - Deve ser feita biópsia hepática em cunha do lobo E, cujo fragmento, ao exame

anatomopatológico, dará uma idéia do parênquima hepático na sua superfície.

B - Podem ser feitas várias biópsias por punção (com agulhas de Silverman ou de Menghini atingindo locais diversos e profundidades variáveis, no intuito de estudar o parênquima em toda a sua extensão, buscando focos linfomatosos no interior do mesmo).

C - Eventuais nódulos na superfície também devem ser biopsiados, porque podem representar comprometimento pelo linfoma ou acusar outra patologia associada.

4º BIÓPSIA DE LINFONODOS:

A - PARA-AÓRTICOS E PRÉ-AÓRTICOS: Estes linfonodos são bem visualizados na linfografia e nos interessa sobremaneira uma comparação entre os achados desta e da anatomia patológica. Os linfonodos a serem biopsiados, normalmente são escolhidos antes da cirurgia pelo exame da linfografia. Devem ser biopsiados linfonodos do lado D e do E, sempre.

B - ILIACOS EXTERNOS D e E: Também estes linfonodos são visualizados pela linfografia, entretanto, é muito importante o estudo anatomopatológico desta cadeia. Nos casos em que não há comprometimento ganglionar e estando indicado tratamento radioterápico, principalmente em pacientes do sexo feminino, há uma tendência para irradiar somente os linfonodos para-aórticos (Fig. 3), no intuito de proteger as gônadas das irradiações. Ora, se numa biópsia de linfonodos ilíacos há comprometimento, estes seriam linfonodos obrigatoriamente tratados.

C - MESENTÉRICOS E EPIPLÓICOS: Normalmente estes linfonodos não estão incluí-

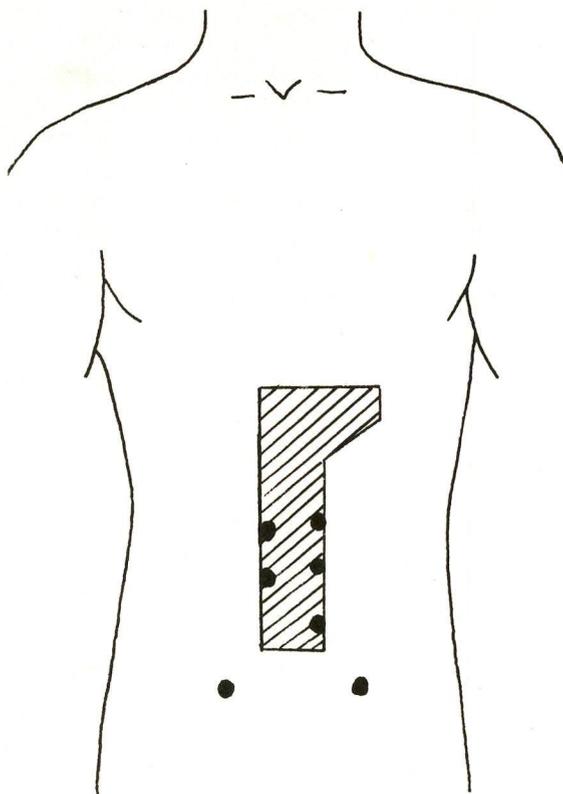


Figura 3 — Campo de radioterapia infradiafragmática não incluindo os linfonodos ilíacos e inguinais.

dos nos campos da radioterapia (Fig. 4). Quando estão comprometidos, a técnica deverá ser mudada com finalidade de melhor distribuição da dose de irradiação a este nível, ou então se propõe a Quimioterapia Antiblástica.

Este fato, por si só, indica a obrigatoriedade de estudos desta região. No caso de se fazer laparotomia em pacientes tratados, o seu estudo também é importante, pois já que estas áreas não recebem uma dose adequada de Radioterapia, é possível que as recidivas ocorram nestes locais.

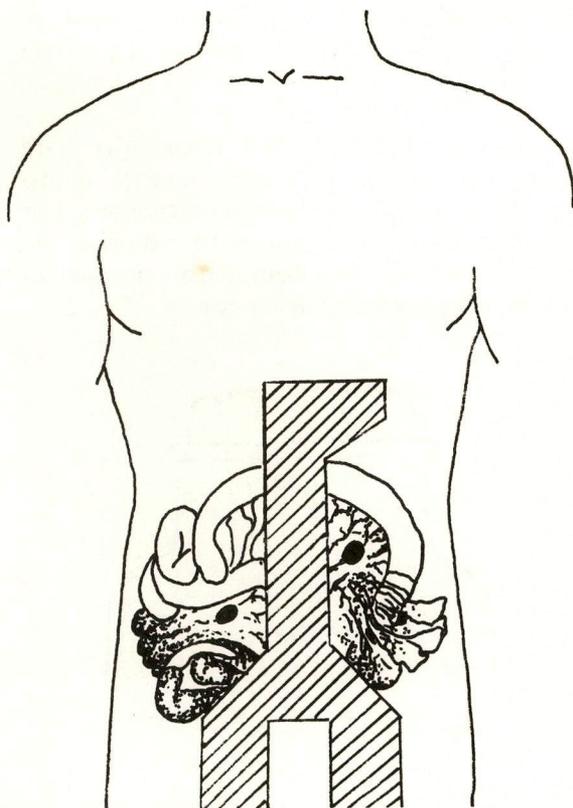


Figura 4 — Campo de radioterapia infradiafragmático em paciente portador de linfoma com comprometimento fora do campo (Mesentérico ou epiplóico).

D - HILO ESPLÊNICO: Deve ser sempre biopsiado, pois constitui área não mostrada pela linfografia e, principalmente, porque se estuda a correlação entre o seu comprometimento e o baço. Rappaport (7), reestudando linfonodos do hilo esplênico que foram dados como negativos em pacientes com baços comprometidos, encontrou em todos eles focos linfomatosos, quando fez cortes seriados.

E - HILO HEPÁTICO: Também outra área não atingida pela linfografia, e ainda sem um estudo definitivo quanto à sua correlação com o acometimento de outras áreas abdominais.

F - TRONCO CELÍACO: Estes linfonodos, por estarem fora dos limites da linfografia, não são estudados previamente e devem ser biopsiados como rotina.

G - Outras cadeias por ventura comprometidas devem sempre ser biopsiadas.

H - COLOCAÇÃO DE CLIPS: Em todas as cadeias biopsiadas devem ser colocados "Clips de prata". Estes servirão para orientação posterior do tratamento, principalmente da radioterapia. Por exemplo, o hilo esplênico só poderá ser localizado se houver sido anteriormente colocada uma "marca" (clip) no local.

Nos casos de comprometimento do mesentério, somente o "clip" poderá dar uma idéia da localização do linfonodo.

5º OOFOROPEXIA: A colocação dos ovários na linha média (retro-uterina) tem como finalidade retirá-los de um possível campo de radioterapia, prevenindo assim a esterilidade nestas pacientes. Deve ser feita biópsia de ambos os ovários e os mesmos devem ser "marcados com clips" para sua visualização futura.

6º ALÇAS INTESTINAIS: Caso haja comprometimento de alças intestinais será realizada, sempre que possível, a ressecção da parte lesada, com certa margem de segurança. Este procedimento visa evitar que, havendo redução abrupta e acentuada do tumor pelo tratamento, haja ruptura de alça e conseqüentemente peritonites.

7º QUALQUER OUTRA ESTRUTURA SUSPEITA DE COMPROMETIMENTO DEVE SER BIOPSIADA.

8º BIÓPSIA DE CRISTA ILÍACA: É feita principalmente porque o mielograma é

insuficiente para a determinação da infiltração da medula, sendo necessário ao patologista, para o diagnóstico, o exame de um fragmento ósseo. (1.9.10.12).

99 BIÓPSIA DE LINFONODOS EXTERNOS SUPRA OU INFRA-DIAFRAGMÁTICOS:

É comum que se envie um paciente para estadiamento cirúrgico no qual o diagnóstico primitivo foi feito por biópsia de um linfonodo supra ou infra-diafragmático, mas que possui um outro linfonodo palpável (suspeito) do outro lado do diafragma. Na laparotomia para o estadiamento poderá ser feita a biópsia destes linfonodos, já que isto poderá colaborar eventualmente para o estadiamento final do caso.

COMENTÁRIOS:

Vê-se que cada passo da cirurgia possui sua explicação e sua importância, e como são múltiplos, só poderão ser realizados se realmente se possuir o conhecimento dos mesmos e, além disto, se se tiver organizado uma rotina a ser seguida em todos os casos. Pensando nisto, organizamos em nosso serviço uma ficha, para registro de todos estes dados, a qual é entregue ao cirurgião antes de cada cirurgia.

Nesta ficha segue-se a seguinte seqüência:

- a) Inventário da cavidade — Descrição detalhada de todos os órgãos visualizados e examinados, com especial atenção para: Tubo gastro-intestinal, rins e pâncreas.
- b) Descrição detalhada de todas as etapas da cirurgia, descrevendo pormenorizada-mente o baço, o fígado e os linfonodos em cada uma das cadeias examinadas, detalhando biópsias e colocação de "clips".

- c) Descrição de outros órgãos possivelmente comprometidos e biópsia da crista ilíaca.

Por outro lado, julgamos necessário, para que não se faça confusão durante o ato cirúrgico, que antes do mesmo tenhamos os recipientes para recolhimento das peças devidamente rotulados com: **Nome do paciente, data e peça que deverá conter.** (Fig. 5)

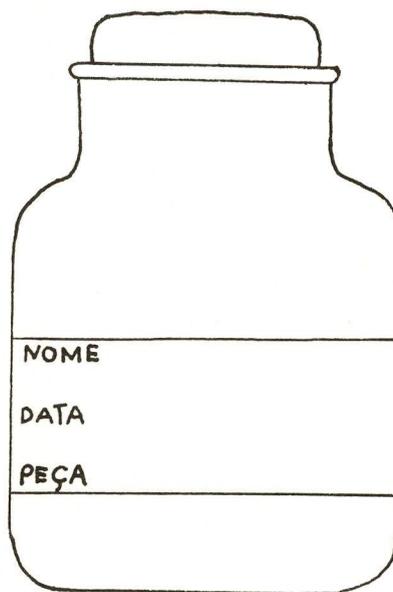


Figura 5 — Frasco usado para coleta do material obtido na laparotomia para estadiamento cirúrgico. Usa-se um frasco para cada peça.

Devemos lembrar, ainda, que de nada adiantará seguirmos a rotina até este ponto e com todos os cuidados expostos, se o patologista não tiver o cuidado semelhante, analisando cada peça em separado e enviando-nos relatório detalhado.

Em nosso serviço possuímos ficha semelhante à cirúrgica aqui exposta para registro dos dados de anatomia patológica.

CONCLUSÃO

O estadiamento cirúrgico dos linfomas constitui um trabalho em equipe, entre clínicos, radioterapeutas, cirurgiões e patologistas.

A nosso ver, só se compreende a realização deste tipo de cirurgia se o paciente puder

tirar dela todos os benefícios que a mesma oferece, sendo completamente injustificável a não realização de qualquer dos passos aqui expostos, exceto por impossibilidade técnica ou contra-indicação cirúrgica (cirurgia de urgência, contaminação etc).

SUMÁRIO

Os autores descrevem todas as etapas do estadiamento cirúrgico dos linfomas, tentando enfatizar e justificar a importância de cada uma delas. É considerada injustificável a realização da cirurgia se todas as suas etapas não forem cumpridas, aconselhando-se a organização de uma rotina com ficha ope-

ratória, rótulos especiais para os recipientes usados para recolher as peças cirúrgicas, e fichas anatomopatológicas.

Concluem, finalmente, que o estadiamento cirúrgico dos linfomas é um trabalho em equipe, entre clínicos, radioterapeutas, cirurgiões e patologistas.

SUMMARY

The authors describe all steps of the surgical staging of lymphomas with the purpose of justifying the importance of each one of them. The realization of such surgery will not be justified if all steps aren't remembered and observed; also, the organization of a routine will be advisable, with the use

of surgery-charts and special labels for containers to keep the surgical material, as well as an anatomic-pathological chart.

Finally, they were able to conclude that the surgical staging of lymphoma is a work to be done by physicians, radiotherapists, surgeons as well as pathologists.

BIBLIOGRAFIA

- 1) GLATSTEIN, E. MD, et al; "The value of laparotomy and Splenectomy in the staging of Hodgkin's Disease", *Cancer* 27, 209/718, 1969.
- 2) KAPLAN, S. H; "Hodgkin's Disease", Cambridge, Mas Harvard University Press, 1972.
- 3) KIRSCHMER, R. H; abt.; A. B. "Vascular invasion and hematogenous Dissemination of Hodgkin's Disease". *Cana* 34, 1159/1192, 1974.
- 4) NIXON, Daniel W. MD; AISEMBERG, Alan C. MD.; "Fatal Hemophilus Influeza", Sepsis in An Assymtomatic Splenectomized Hodgkin's Patient", — *Annals of internal medicine* 77, 69/71, 1972.
- 5) PANETTIERE, Frank, MD, et al; "Splenectomy effects on Chemotherapy in Hodgkin's Disease", *Arch Internal medicine*, 131: 362, March 1973
- 6) PATCHESKY, A. S; BRODOVSTY, H. S; Non Hodgkin's Lymphomas; "A clinic pathologic sudy of 293 cases; *Cancer* 34: 1173/1186, 1974.
- 7) RAPPAPORT, Henry MD; and STRUN B. Sthephen MD; "Vascular Invasion in Hodgkin's Disease. It's incidense and relationship to the spread of the Disease". *Cancer* 25: 1304/1313, June 1970.

- 8) RAURY, Mario MD, et al; "Serious infections after Splenectomy for the Staging of Hodgkin's Disease", Annals of internal medicine 77: 11/14, July, 1972.
- 9) ROSENBERG, S. MD; "A critique of the value of laparotomy and Splenectomy and the evolution of patients with Hodgkin's Disease". Cancer Res. 31, 1737/1740, 1971.
- 10) ROSENBERG, A.S, MD, and KAPLAN S.H. MD; "Hodgkin's Disease and Other malignant lymphomas". Calif. medicine 113: 23/38, 1970.
- 11) ULTMAN, E. JOHN MD, and MORAN M. Edgar MD; "Clinical course and complication in Hodgkin's Disease", Arch in-internalmedicine: 131, 132/348, March 1973.
- 12) WEBB, Dale, et al; "Importance of Bone Marrow Biopsy in the Clinical Staging of Hodgkin's Disease", Cancer 26: 313/317, Aug. 1970.

Relatório das Atividades do Serviço de Programação e Orientação Técnica da Divisão Nacional de Câncer no Primeiro Semestre de 1977

SUMÁRIO

P.N.C.C.: DESENVOLVIMENTO DE RECURSOS HUMANOS

- Antecedentes
- Objetivos
- Metas

REGISTROS DE PATOLOGIA TUMORAL

MAPA DAS ATIVIDADES

RECURSOS HUMANOS – CUSTOS

PROJETOS ESPECIAIS

PROGRAMA DE COOPERAÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA INTERNACIONAL

CURSOS – 1977 – Custos

CURSOS DE CITOTECNOLOGIA – 1977

CONGRESSOS – 1977

PUBLICAÇÕES TÉCNICAS – 1977

PUBLICAÇÕES EDITADAS (1º semestre 1977)

CARTAZES, PROGRAMAS E CERTIFICADOS

DISTRIBUIÇÃO DAS PUBLICAÇÕES

PNCC: DESENVOLVIMENTO DE RECURSOS HUMANOS**ANTECEDENTES:**

- CONSIDERANDO A SENSIBILIZAÇÃO E A NECESSIDADE DA CLASSE MÉDICA E PARA-MÉDICA PARA O PROBLEMA DAS DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS
- CONSIDERANDO O VULTO DO PROBLEMA SOB O PONTO DE VISTA EPIDEMIOLÓGICO
- CONSIDERANDO A FALTA DE UM PROGRAMA HARMÔNICO E COORDENADO NESTE SETOR
- CONSIDERANDO A NECESSIDADE DA PROMOÇÃO DE PROGRAMAS DE ENSINO EM DIFERENTES NÍVEIS PARA A CAPACITAÇÃO DE TÉCNICOS

OBJETIVOS:

- 1 – MELHORAR OS PADRÕES TÉCNICOS
- 2 – DIVULGAR A TERAPÉUTICA ONCOLÓGICA
- 3 – CRIAR APOIO À AÇÃO MÉDICA
- 4 – DIVULGAR OBJETIVOS, METODOLOGIA E NORMAS DO PNCC
- 5 – VIABILIZAR O PNCC COM RECURSOS HUMANOS APTOS
- 6 – INCENTIVAR E ORIENTAR OS PROGRAMAS DE PESQUISAS CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA
- 7 – DESENVOLVER A EDUCAÇÃO LEIGA
- 8 – AVALIAR OS PROGRAMAS DE EDUCAÇÃO CONTINUADA

METAS:

A curto prazo: Identificadas as necessidades prioritárias, foi estabelecida uma programação de Cursos Básicos que, respeitando as características regionais, deveriam promover o incentivo ao conhecimento Oncológico, de modo a permitir homogeneização do nível dos conhecimentos.

Outra atividade prioritária foi a realização de Cursos na área paramédica visando o treinamento de pessoal Técnico necessário à implantação do subsistema administrativo do Programa Nacional de Controle do Câncer.

A médio prazo: Desenvolver uma programação de Cursos de complexidade crescente permitindo o aprimoramento contínuo dos elementos envolvidos nesse setor.

A longo prazo: Estruturar, com o auxílio de outros órgãos do Ministério da Saúde, de outros Ministérios, Instituições, Sociedades Científicas, nacionais e internacionais, o estabelecimento de diversos subprogramas, quais sejam:

- a) Intercâmbio científico entre as Universidades e Hospitais especializados em Câncer.
- b) Programa de Residência Médica — integrando as Faculdades de Medicina e Instituições especializadas.
- c) Programação integrada de Cursos da área médica e paramédica com o Ministério da Previdência e Assistência Social, Ministério da Educação e Cultura e Sociedades Científicas.
- d) Colaboração internacional visando o aperfeiçoamento técnico a nível de pós-graduação e especialização.

REGISTROS DE PATOLOGIA TUMORAL — 1977

IMPLANTADOS E EM FUNCIONAMENTO: 103 Registros de Patologia Tumoral (hospitais) em todo o Território Nacional.

RESULTADO: 85.000 diagnósticos Anatomopatológicos (em análise por computação).

Essa análise permitirá uma amostragem da distribuição dos casos de câncer nas regiões cobertas pelos Registros de Patologia Tumoral.

ATIVIDADES	1974	1975	1976	1977
CURSOS	6	103	110	65
Nº participantes	320	10.929	8.981	em elaboração
CONGRESSOS	—	8	7	11
Nº participantes	—	10.469	3.611	em elaboração
TÍTULOS DE PUBLICAÇÕES	1	19	12	11
Tiragem	3.000	29.000	100.000	39.300
BOLSAS DE ESTUDOS (nacionais)	—	64	70	53 — 54
		(Técnicos nível médio)	(técnicos nível universitário)	(nível uni- versitário) (nível médio)
				Total: 107

RECURSOS HUMANOS – CUSTOS

	1975	1976	1977
CURSOS			
Nº DE CURSOS	103	110	65
Nº DE PARTICIPANTES	10.929	8.981	em elaboração
CUSTO P/PARTICIPANTE	Cr\$ 174,24	Cr\$ 211,83	em elaboração
CUSTO TOTAL	Cr\$ 1.904.258,00	Cr\$ 1.902.383,00	Cr\$ 3.101.088,00
CONGRESSOS			
Nº DE CONGRESSOS	08	07	11
Nº DE PARTICIPANTES	10.469	3.611	em elaboração
CUSTO P/PARTICIPANTE	Cr\$ 96,31	Cr\$ 215,98	em elaboração
CUSTO TOTAL	Cr\$ 1.010.908,00	Cr\$ 779.938,00	Cr\$ 361.000,00

PROJETOS ESPECIAIS

– 1977 –

1. CONVÊNIO FUNDAÇÃO NACIONAL DO ÍNDIO/DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER.

Objetiva utilizar as Unidades de Saúde da FUNAI para desenvolver nas reservas indígenas, inicialmente, um Programa de Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino e, posteriormente, do Câncer da Mama, da Pele e da Cavidade Bucal.

2. CONVÊNIO FUNDAÇÃO SERVIÇO DE SAÚDE PÚBLICA – MINISTÉRIO DA SAÚDE

Objetivando utilizar as Unidades de Saúde da Fundação SESP para o desenvolvimento de Programa de Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino.

3. PROGRAMA NACIONAL DE ATUALIZAÇÃO EM RADIOTERAPIA

Objetiva elaborar recomendações terapêuticas para as diversas Neoplasias Malignas no setor da Radioterapia.

4. REGISTRO DE NEOPLASIAS DA INFÂNCIA – RIO DE JANEIRO—RJ

Objetiva centralizar e constituir um Centro de Referência em Anatomia Patológica para as Neoplasias da Infância.

5. COMISSÃO NACIONAL DE NEOPLASIAS DA INFÂNCIA

Objetiva elaborar recomendações com referência aos procedimentos, diagnósticos e terapêuticas nas Neoplasias da Infância.

6. FORMAÇÃO DE ASSESSORES ESTADUAIS DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DO CÂNCER

Foi realizado Curso de Formação de Assessores para apoio e fortalecimento do PNCC a nível das Secretarias de Saúde Estaduais, constituindo-se assim um sistema dinâmico para o apoio das diversas ações do Ministério da Saúde.

7. CENTRO DE FORMAÇÃO DE TÉCNICOS DE FÍSICA EM RADIOTERAPIA – HOSPITAL DE CÂNCER DE PERNAMBUCO – RECIFE—PE.

Foi constituído a nível regional um Centro de Formação de Recursos Humanos na área da Radioterapia, com a finalidade de reforçar o Sistema Nacional de Radioterapia.

8. COMISSÃO NACIONAL PARA ESTUDO E CLASSIFICAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DOS LINFOMAS MALIGNOS E AFECÇÕES CORRELATAS.

Objetiva elaborar os diversos procedimentos na área da Anatomopatologia para os Linfomas Malignos e, em seguida, criar um Centro de Referência para este tipo de Neoplasia Maligna.

9. CONVÊNIO MINISTÉRIO DA PREVIDÊNCIA E ASSISTÊNCIA SOCIAL – INSTITUTO NACIONAL DE PREVIDÊNCIA SOCIAL/MINISTÉRIO DA SAÚDE – DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

Objetiva a integração das ações de Saúde na área da Oncologia. Na parte relacionada com a formação e capacitação de Recursos Humanos, tem sido desenvolvida uma intensa programação (1976 e 1977).

10. PROJETO DE CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS DOENÇAS ONCOLÓGICAS (PREPARAÇÃO DA EDIÇÃO EM LÍNGUA PORTUGUESA).

Desenvolvido em colaboração com a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde e o Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos.

11. PROJETO DO TNM (CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DOS TUMORES MALIGNOS)

Tradução do Manual editado pela União Internacional Contra o Câncer – UICC para utilização nas Entidades participantes do PNCC.

12. GRUPO TÉCNICO DE ESTUDOS DO BCG EM CÂNCER

Objetiva coordenar os Protocolos de BCG em Câncer para um grupo de Neoplasias Malignas selecionadas. Tal Projeto é desenvolvido em colaboração com o Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro e a Instituição Ataulfo de Paiva, produtora de BCG.

PROGRAMA DE COOPERAÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA INTERNACIONAL – 1977 –

a) **França** – Através da Divisão de Cooperação Técnico-Científica da Embaixada da França.

1975	1976	1977
Visita de 5 Técnicos franceses que ministraram 10 Cursos com 1.234 participantes.	2 Bolsas de longa duração (1 e 2 anos) para brasileiros.	2 Bolsas de Estudos de curta duração (3 meses) para brasileiros. 2 Bolsas de Estudos de longa duração (1 e 2 anos) para brasileiros.

b) **Chile** – Em fase de detalhamento. Será realizada uma visita de 02 Técnicos da Divisão Nacional de Câncer no 2º semestre de 1977.

CURSOS – 1977 – CUSTOS

CURSOS	Nº CURSOS	CUSTOS
CURSOS DNC/INPS	26	Cr\$ 362.500,00
CURSOS PARA CITOTÉCNICOS	2	Cr\$ 303.000,00
CURSOS DE CÂNCER BUCAL	2	Cr\$ 169.000,00
CURSOS DE PRÓTESE BUCO-MAXILO-FACIAL	8	Cr\$ 132.000,00
CURSOS DE HISTOTECNOLOGIA	2	Cr\$ 247.500,00
OUTROS CURSOS (PROJETOS)	25	Cr\$ 1.860.088,00
TOTAL	65	Cr\$ 3.101.088,00

**CURSOS DE CITOTECNOLOGIA
– 1977 –**

- Centro de Citodiagnóstico da Fundação de Saúde Amaury de Medeiros – (FUSAM)
Av. Norte, 911 – Recife—PE
Coordenadora: Dra. Mercês Pontes Cunha
- Instituto Nacional de Câncer
Praça da Cruz Vermelha, 23
Rio de Janeiro—RJ
Coordenador: Dr. Onofre Ferreira de Castro
- Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Obstetrícia e Ginecologia – (IBEPOG)
Rua Galvão Bueno, 365
São Paulo—SP
Coordenador: Dr. Jesus Carlos Machado
- Laboratório Central de Anatomia Patológica e Citopatologia da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul
Rua João Pessoa, 1456
Porto Alegre—RS
Coordenadora: Dra. Dorothea Ferlin

CONGRESSOS – 1977

01. IV CONGRESSO BRASILEIRO DE MASTOLOGIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA
14 a 18 de fevereiro de 1977
Campinas – SP
02. XIII CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
22 a 28 de maio de 1977
Brasília – DF
03. V CONGRESSO BRASILEIRO DA FEDERAÇÃO NACIONAL DOS ODONTOLOGISTAS
II CONGRESSO CEARENSE DE ODONTOLOGIA
29 de junho a 03 de julho de 1977
Fortaleza – CE
04. III CONGRESSO INTERNACIONAL DE ODONTOLOGIA – ABO – RJ
III ENCONTRO INTERNACIONAL DE ATUALIZAÇÃO ODONTOLÓGICA
I CONGRESSO BRASILEIRO DE ODONTOLOGIA DAS FORÇAS ARMADAS
II CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDODONTIA
I SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE ORTOPEDIA DOS MAXILARES
I SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE IMPLANTODONTIA
15 a 21 de julho de 1977
Rio de Janeiro – RJ
05. V SIMPÓSIO DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA
5 a 8 de agosto de 1977
Uberaba – MG
06. VI CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO
07 a 10 de setembro de 1977
Rio de Janeiro – RJ
07. I SIMPÓSIO LATINO-AMERICANO DE REABILITAÇÃO DA FACE E DE PRÓTESE BUCO-MAXILO-FACIAL
07 a 10 de setembro de 1977
São Paulo – SP
08. III CONGRESSO BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
IV JORNADA INTERNACIONAL DE PNEUMOLOGIA
11 a 16 de setembro de 1977
Local: Hotel Nacional – Rio de Janeiro – RJ

09. XXIII JORNADA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
24 a 29 de setembro de 1977
São Paulo – SP
10. VI CONGRESSO DO COLÉGIO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA
02 a 07 de outubro de 1977
Porto Alegre – RS
11. XIX REUNIÃO ANUAL DE CANCEROLOGIA E
III ENCONTRO DE EX-RESIDENTES DO INSTITUTO CENTRAL
Hospital A. C. Camargo
21 a 26 de novembro de 1977
São Paulo – SP

PUBLICAÇÕES TÉCNICAS
– 1977 –

TÍTULOS:

1. Registro de Câncer de São Paulo
2. Topografia para Tumores
3. Manual de Custo – CIP/DNC – I
4. Manual de Custo – Anexo – CIP/DNC – II
5. Câncer Bucal
6. Codificação de Diapositivos em Patologia
7. Arquivos e Registro de Patologia
8. Primeiro levantamento de Tumores
9. Curso Internacional sobre Epidemiologia Básica do Câncer
10. Treinamento de Recursos Humanos
11. Manual de Nomenclatura e Classificação de Tumores
12. Curso Nacional de Codificação Oncológica
13. Manual de Procedimentos Administrativos da Entidade
14. Manual de Preenchimento de Plano de Aplicação
15. Normas e Instruções para a Colheita do Material Cérvico-Uterino
16. Colposcopia – Cito-Histopatologia
17. Atlas de Curvas de Isodose
18. Revista Brasileira de Cancerologia
19. 1.º Boletim Informativo – BCG
20. 2.º Boletim Informativo – BCG
21. Mensagem aos Médicos – Metástases
22. Roteiro do Curso Intensivo de Histotecnologia
23. Boletim Informativo – Câncer Cérvico-Uterino no Ciclo Grávido-Puerperal
24. 1.º Boletim Informativo – Comissão Nacional de Neoplasias da Infância
25. Registro de Neoplasias da Infância

PUBLICAÇÕES EDITADAS (1º Semestre de 1977)

1. REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA	
Órgão Noticioso-científico desta Divisão com periodicidade bimestral e tiragem de 3.000 exemplares por número.	
RBC – Vol. 26 – Nº5, setembro/outubro-76	
RBC – Vol. 26 – Nº6, novembro/dezembro-76	
RBC – Vol. 27 – Nº1, janeiro/fevereiro-77	
RBC – Vol. 27 – Nº2, março/abril-77	
RBC – Vol. 27 – Nº3, maio/junho-77	
TIRAGEM	15.000 exemplares
2. METÁSTASES	
2ª edição	
TIRAGEM	10.000 exemplares
3. ROTEIRO DO CURSO INTENSIVO DE HISTOTECNOLOGIA	
TIRAGEM	3.000 exemplares
4. BOLETIM INFORMATIVO	
Câncer Cérvico-Uterino no Ciclo Grávido-Puerperal	
TIRAGEM	5.000 exemplares
5. I BOLETIM INFORMATIVO	
Comissão Nacional de Neoplasias da Infância	
TIRAGEM	3.000 exemplares
6. MANUAL DE CITO-HISTOPATOLOGIA	
TIRAGEM	3.000 exemplares
7. REGISTRO DE NEOPLASIAS DA INFÂNCIA	
TIRAGEM	300 exemplares
T O T A L	39.300 exemplares

CARTAZES, PROGRAMAS E CERTIFICADOS

(Impressos no 1º semestre de 1977)

IMPRESSÃO

1. CERTIFICADOS	10.000
2. CARTAZES	
Curso de Prótese Buco-Máximo-Facial	
Estão programados 8 Cursos	2.500

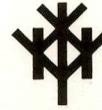
3. CARTAZES		
Cursos Intensivos de Histotecnologia		
Estão programados 2 Cursos		2.000
4. PROGRAMAS		
II Encontro Nacional das Comissões Regionais de Oncologia		
25 a 29 de abril/77 – São Paulo—SP		1.000
5. CARTAZES		
II Encontro Nacional das Comissões Regionais de Oncologia		
25 a 29 de abril/77 – São Paulo—SP		1.000
6. CARTAZES		
I Ciclo Nacional de Cancerologia no INPS		
Brasília—DF., 04 a 05 de julho/77		500
7. CARTAZES		
V Simpósio da Sociedade Brasileira de Quimioterapia Antineoplásica		
Uberaba—MG, 03 a 06 de agosto/77		1.000
8. PROGRAMAS		
V Simpósio da Sociedade Brasileira de Quimioterapia Antineoplásica		
Uberaba—MG, 03 a 06 de agosto/77		500
9. CARTAZES		
X World Congress of Pathology		
III Congresso Latino-Americano de Patologia Clínica		
XII Congresso Brasileiro de Patologia Clínica		
Rio de Janeiro—RJ, 25 a 29 de setembro/78		2.000
10. CERTIFICADOS		
VI Congresso do Colégio Brasileiro de Hematologia		
Porto Alegre—RS, 02 a 07 de outubro/77		500
11. CARTAZES		
Seminário Internacional sobre Física Médica		
Teresópolis—RJ, 19 a 22 de outubro/77		1.000
12. CARTAZES		
I Seminário Nacional sobre Prevenção e Detecção de Câncer de Mama		
São Paulo—SP, 31 de outubro a 01 de novembro de 1977		1.000
13. CARTAZES		
Curso sobre Câncer Laríngeo		
Associação Médica do Rio Grande do Sul – Hospital Santa Rita		
11 e 12 de novembro/77 – Porto Alegre—RS		500
TOTAL	23.500

DISTRIBUIÇÃO DAS PUBLICAÇÕES (1.º Semestre de 1977)

PUBLICAÇÕES	QUANTI- DADE	DISTRIBUIÇÃO
Revista Brasileira de Cancerologia Vol. 26 – N.ºs. 5, 6, de 1976 Vol. 27 – N.ºs. 1, 2, e 3 de 1977	15.000	Entidades Convenientes Programa Nacional de Controle do Câncer, Hospitais do INPS, Secretarias de Saúde, Núcleos Centrais de Câncer, Faculdades de Medicina, Conselhos Regionais de Medicina, Associações Médicas Brasileiras (regionais), Faculdades de Odontologia, Associações Brasileiras de Odontologia (regionais), Hospitais Militares, Bibliotecas Nacionais e Internacionais, Médicos (catalogados, Oncologistas e Gerais)
Metástases – 2ª edição	10.000	
Roteiro do Curso Intensivo de Histotecnologia	3.000	
Boletim Informativo – Câncer Cérvico-Uterino no Ciclo Grávido-Puerperal	5.000	
I Boletim Informativo – Comissão Nacional de Neoplasias da Infância	3.000	
Manual de Cito-Histopatologia	3.000	
Registro de Neoplasias da Infância	300	
TOTAL	39.300	

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA NACIONAL
DE PROGRAMAS ESPECIAIS DE SAÚDE
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
SERVIÇO DE PROGRAMAÇÃO E ORIENTAÇÃO TÉCNICA

MINISTÉRIO DA PREVIDÊNCIA E ASSISTÊNCIA SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DA PREVIDÊNCIA SOCIAL
SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA MÉDICA



LISTA PARCIAL DOS CURSOS E CONGRESSOS-1977

HUMBERTO TORLONI
DIRETOR DA DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

ROMERO BEZERRA BARBOSA
COORDENADOR DOS CURSOS

JOSÉ GRANADO NEIVA
SECRETÁRIO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA-INPS

CURSOS

<p>Curso Intensivo de Histotecnologia Data a ser determinada Curitiba-PR</p> <p>Curso Intensivo de Histotecnologia Data a ser determinada Recife-PE</p> <p>Curso de Citodiagnóstico 1º Semestre/77 Rio de Janeiro-RJ</p> <p>Curso de Citodiagnóstico 1º Semestre/77 São Paulo-SP</p> <p>Curso de Oncologia Pediátrica 25 a 26 de janeiro de 1977 Salvador-BA</p> <p>Curso de Lesões Pré-Malignas do Aparelho Genital Feminino 29 a 30 de janeiro de 1977 São Paulo-SP</p> <p>Curso de Atualização em Citopatologia das Cavidades Serosas Aparelho Pulmonar e Digestivo 04 e 05 de março de 1977 Rio de Janeiro-RJ</p> <p>Curso de Entoques Multidisciplinar em Oncologia 21 a 25 de março de 1977 São Paulo-SP</p> <p>Curso de Prótese Bucco-Maxilo-Facial 24 a 26 de março de 1977 Belém-PA</p> <p>Curso sobre Afecções do Sistema Linfático 12 a 23 de abril de 1977 São Paulo-SP</p> <p>Curso de Linfologia Básica 13 a 16 de abril de 1977 São Paulo-SP</p> <p>Curso de Prótese Bucco-Maxilo-Facial 14 a 18 de abril de 1977 Brasília-DF</p> <p>I Seminário de Atualização em Oncologia Pediátrica 22 a 23 de abril de 1977 Porto Alegre-RS</p> <p>Curso de Patologia Óssea Tumoral 28 a 30 de abril de 1977 Goiânia-GO</p> <p>I Congresso Nacional de Atualização Propedêutica e Terapêutica de Cancerologia 7 a 9 de maio de 1977 Curitiba-MT</p> <p>Curso de Prótese Bucco-Maxilo-Facial 18 a 21 de maio de 1977 Campo Grande-MT</p> <p>Curso de Formação de Assessores Estaduais do PNCC 23 de maio a 18 de junho de 1977 São Paulo-SP</p> <p>Painel sobre Câncer do Intestino Grosso 27 a 28 de maio de 1977 Goiânia-GO</p> <p>I Congresso Nacional de Atualização Propedêutica e Terapêutica de Cancerologia 28 a 30 de maio de 1977 Vitória-ES</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 7 a 9 de junho de 1977 Vitória-ES</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 7 a 4 de junho de 1977 Goiânia-GO</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 8 a 10 de junho de 1977 Florianópolis-SC</p> <p>I Congresso Nacional de Atualização Propedêutica e Terapêutica de Cancerologia 9 a 11 de junho de 1977 Manaus-AM</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 13 a 14 de junho de 1977 Aracaju-SE</p> <p>I Curso de Treinamento em Serviço na Área de Câncer Bucal 13 a 18 de junho de 1977 Uberaba-MG</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 18 a 17 de junho de 1977 Recife-PE</p> <p>I Congresso Nacional de Atualização Propedêutica e Terapêutica de Cancerologia 18 a 20 de junho de 1977 João Pessoa-PB</p> <p>Curso "Aspectos Patológicos e Tratamento do Câncer da Mama" 20 a 24 de junho de 1977 São Paulo-SP</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 23 a 26 de junho de 1977 Maceió-AL</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 27 a 28 de junho de 1977 Belém-PA</p> <p>VI Curso de Prevenção do Câncer Ginecológico 27 de junho a 01 de julho de 1977 São Paulo-SP</p>	<p>Curso de Atualização e Treinamento de Enfermagem 29 de junho a 01 de julho de 1977 Florianópolis-SC</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 30 de junho a 2 de julho de 1977 Curitiba-PR</p> <p>Curso de Prótese Bucco-Maxilo-Facial 30 de junho a 02 de julho de 1977 Vitória-ES</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 4 e 5 de julho de 1977 Brasília-DF</p> <p>Curso de Mastologia 4 a 8 de julho de 1977 São Paulo-SP</p> <p>Curso de Técnico de Física em Radioterapia 04 de julho a 23 de dezembro de 1977 Recife-PE</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 7 a 8 de julho de 1977 Manaus-AM</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 7 e 8 de julho de 1977 São Paulo-SP</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 14 e 15 de julho de 1977 Salvador-BA</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 14 e 15 de julho de 1977 Belo Horizonte-MG</p> <p>Curso Tutorial sobre Tumores da Bexiga 18 a 20 de julho de 1977 Campinas-SP</p> <p>Curso de Prótese Bucco-Maxilo-Facial 18 a 20 de julho de 1977 Rio de Janeiro-RJ</p> <p>Curso de Atualização em Medicina Nuclear 18 a 22 de julho de 1977 São Paulo-SP</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 28 a 30 de julho de 1977 Terreiros-PI</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 28 a 30 de julho de 1977 Goiânia-MT</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 4 e 5 de agosto de 1977 Porto Alegre-RS</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 11 e 12 de agosto de 1977 Fortaleza-CE</p> <p>Curso Intensivo de Neoplasias da Infância 12 a 13 de agosto de 1977 Marília-SP</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 15 a 16 de agosto de 1977 Natal-RN</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 18 e 19 de agosto de 1977 João Pessoa-PB</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 18 e 19 de agosto de 1977 Rio de Janeiro-RJ</p> <p>I Ciclo de Cancerologia no INPS 25 a 27 de agosto de 1977 São Luís-MA</p> <p>II Seminário de Atualização em Oncologia Pediátrica 26 a 27 de agosto de 1977 Recife-PE</p> <p>II Curso de Treinamento em Serviço na Área de Câncer Bucal 12 a 17 de setembro de 1977 João Pessoa-PB</p> <p>Curso de Linfomas 19 a 23 de setembro de 1977 São Paulo-SP</p> <p>Curso de Prótese Bucco-Maxilo-Facial 22 a 24 de setembro de 1977 Rio Branco-AC</p> <p>Curso Intensivo de Neoplasias da Infância 23 a 24 de setembro de 1977 São Luís-MA</p> <p>Programa de Intercâmbio Científico em Oncologia 01 a 31 de outubro de 1977 São Paulo-SP</p> <p>Curso de Neoplasias Gastro Intestinais 17 a 21 de outubro de 1977 São Paulo-SP</p> <p>Curso de Prótese Bucco-Maxilo-Facial 20 a 22 de outubro de 1977 Belo Horizonte-MG</p> <p>III Curso de Atualização em Radioterapia - 1977 07 a 12 de novembro de 1977 São Paulo-SP</p> <p>Curso sobre Câncer Laríngeo 11 e 12 de novembro de 1977 Porto Alegre-RS</p> <p>Curso de Prótese Bucco-Maxilo-Facial 24 a 26 de novembro de 1977 Cuiabá-MT</p> <p>III Seminário de Atualização em Oncologia Pediátrica 2 a 3 de dezembro de 1977 Brasília-DF</p>
---	---

CURSOS DE CITOTECNOLOGIA

Centro de Citodiagnóstico da Fundação de Saúde Amaury de Medeiros - (FUSAM)
Av. Norte, 911 - Recife-PE
Coordenadora: Dra. Mercês Pontes Cunha

Instituto Nacional de Câncer
Praça da Cruz Vermelha, 23
Rio de Janeiro - RJ
Coordenador: Dr. Osmiro Ferreira de Castro

Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Obstetria e Ginecologia - (IBEPOG)
Rua Galvão Bueno, 365
São Paulo - SP
Coordenador: Dr. Jesus Carlos Machado

Laboratório Central de Anatomia Patológica e Citopatologia da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul
Rua João Pessoa, 1456
Porto Alegre - RS
Coordenadora: Dra. Dorothéia Felin

CONGRESSOS PATROCINADOS

IV Congresso Brasileiro de Mastologia da Sociedade Brasileira de Mastologia
14 a 18 de fevereiro de 1977
Campinas - SP

XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
22 a 26 de maio de 1977
Brasília - DF

V Congresso Brasileiro da Federação Nacional dos Odontólogos
II Congresso Cariense de Odontologia
29 de junho a 03 de julho de 1977
Fortaleza - CE

III Congresso Internacional de Odontologia - ABO-RJ
III Encontro Internacional de Atualização Odontológica

I Congresso Brasileiro de Odontologia das Forças Armadas

II Congresso Brasileiro de Endodontia

I Seminário Internacional de Ortopedia dos Maxilares

I Seminário Internacional de Implantodontologia
15 a 21 de julho de 1977
Rio de Janeiro - RJ

V Simpósio de Quiroterapia Antineoplásica
Sociedade Brasileira de Quiroterapia Antineoplásica
5 a 8 de agosto de 1977

VI Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
07 a 10 de setembro de 1977
Rio de Janeiro - RJ

I Simpósio Latino-Americano de Reabilitação da Face e de Prótese Bucco-Maxilo-Facial
07 a 10 de setembro de 1977
São Paulo - SP

III Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

IV Jornada Internacional de Pneumologia
11 a 16 de setembro de 1977
Local: Hotel Nacional
Rio de Janeiro - RJ

XXIII Jornada Brasileira de Ginecologia e Obstetria
24 a 29 de setembro de 1977
São Paulo - SP

VI Congresso do Colégio Brasileiro de Hematologia
02 a 07 de outubro de 1977
Porto Alegre - RS

XIX Reunión Anual de Cancerologia e III Encontro de Ex-Residentes do Instituto Central
Hospital A. C. Camargo
21 a 26 de novembro de 1977
São Paulo - SP

PARTICIPAÇÃO DAS SEGUINTES SOCIEDADES CIENTÍFICAS:

- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA - AMB
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA - SBC
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CITOLOGIA - SBC
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA - SBP

COLABORAÇÃO COM OS SEGUINTES ORGANISMOS INTERNACIONAIS:

- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS - GENEBRA - SUÍÇA
- ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DA SAÚDE - OPAS - WASHINGTON - USA
- UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER - UICC - GENEBRA - SUÍÇA
- AGÊNCIA INTERNACIONAL DE PESQUISA DO CÂNCER - IARC - LYON - FRANÇA

INFORMAÇÕES:

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
SERVIÇO DE PROGRAMAÇÃO E ORIENTAÇÃO TÉCNICA
ESPLANADA DOS MINISTÉRIOS-BLOCO 11-3º ANDAR
TELS.: 224-4676, 224-9494 e 224-4692 CEP. 70.000
BRASILIA DISTRITO FEDERAL-BRASIL

Noticiário

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ONCOLOGIA DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

Estão abertas, na Escola de Cancerologia Celestino Bourroul do Instituto Central da Fundação Antonio Prudente (Instituição Complementar da USP), as inscrições para o Curso de Especialização em Oncologia, em Regime de Residência, com alojamento e alimentação, para médicos, dentistas e físicos.

As inscrições deverão ser feitas na Secretaria da Escola de Cancerologia Celestino Bourroul – Rua Prof. Antonio Prudente 211, S.P., devendo o candidato preencher o formulário de inscrição e apresentar os seguintes documentos:

- 1) Diploma ou Declaração de conclusão do Curso Superior, na área de inscrição.
- 2) Curriculum Vitae, com comprovantes (o padrão do currículo pode ser obtido na Secretaria da ECCB).
- 3) Cartas de apresentação de dois professores ou chefes de Serviço em que o candidato tenha desenvolvido atividades.
- 4) Preenchimento da ficha de Inscrição e comprovante de pagamento da taxa.

As vagas estão distribuídas segundo as seguintes Especialidades:

Especialidade	Duração
Anatomia Patológica	2 anos
Anestesiologia	2 anos
Cirurgia	3 anos
Clínica Médica	2 anos
Física Radiológica	2 anos
Medicina Nuclear	2 anos
Odontologia	2 anos
Pediatria	2 anos
Radiodiagnóstico	2 anos
Radioterapia	3 anos

Inscrições para o exame de seleção: 03 de outubro a 16 de dezembro de 1977;

Prova Escrita: 03 de janeiro de 1978 – 8:00 horas;

Local: Rua Tamandaré, 596 (Curso Anglo-Latino);

Resultados: 05 de janeiro de 1978;

Início do Curso: 16 de janeiro de 1978.

Os candidatos aprovados assinarão termo de compromisso, pelo qual se submeterão às condições e Regulamentos da Instituição.

Os candidatos que residem fora do município poderão fazer sua inscrição por procuração ou correspondência enviada à Escola de Cancerologia Celestino Bourroul – Hospital A.C. Camargo, Rua Prof. Antonio Prudente, nº 211 – S.P., CEP: 01509.

As inscrições feitas por correspondência serão aceitas, desde que a data de expedição seja anterior à do encerramento das inscrições, na ECCB.

O valor da taxa de inscrição é de Cr\$ 300,00. Os pagamentos em cheque deverão ser emitidos em nome da Fundação Antonio Prudente.

Normas para Colaboradores da Revista Brasileira de Cancerologia

A Revista Brasileira de Cancerologia, publicação bimestral, é editada pela Divisão Nacional de Câncer 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 rodapés, 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 da publicação.

Exemplo: BUSCHSBAUM, 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 das edições, 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, antecendo 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 n.º 2, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1972, 428 - 431.

