

ELIZABETH SOARES DA SILVA

*Elizabeth Soares da Silva*

---

ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE 28 CASOS  
DE LINFOMA NÃO HODGKIN

---

UFC/HEMOCE  
FORTALEZA - CEARÁ  
- 1991 -

NOTA : 10 (det)

10

*[Faint signature]*

*[Signature]*

ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE 28 CASOS  
DE LINFOMA NÃO HODGKIN

Trabalho apresentado como requisito final do V Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.

UFC/HEMOCE  
FORTALEZA - CEARÁ

- 1991 -

"ningún patólogo vive lo suficie  
ente como para poder ser infalible  
en el diagnóstico de las alteracion  
es de los ganglios linfáticos".

Willis<sup>25</sup>

## AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Dr. José Murilo de Carvalho Martins, pela idealização e coordenação do Curso de Especialização de Hematologia e Hemoterapia.
- Ao Professor Dr. Francisco Dario Rocha Filho, pela disposição de reclassificar histologicamente os casos deste estudo.
- À Dra. Clara Maria Bastos Eloy da Costa pelo grande estímulo em minha carreira profissional.
- Ao Dr. Marcelo Gurgel Carlos da Silva, pela orientação na análise estatística dos resultados.
- A todos os professores do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia, pela dedicação de tempo e trabalho na tarefa de nossa aprendizagem.
- À Eliana Guerra pela grande colaboração na datilografia deste estudo.
- À minha família, por me permitir continuar desenvolvendo os meus interesses em continuada aprendizagem.

## S U M A R I O

	PÁGINA
RESUMO .....	05
1 - INTRODUÇÃO .....	06
2 - PACIENTES E MÉTODOS .....	09
3 - RESULTADOS .....	11
4 - DISCUSSÃO .....	27
5 - CONCLUSÃO .....	31
SUMMARY .....	32
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	33
ANEXOS .....	38

**Estudo Clínico-patológico de 28 casos de  
Linfoma não Hodgkin\***

**Elizabeth Soares da Silva**

**RESUMO**

Vinte e oito casos de linfoma não Hodgkin foram estudados em relação às características clínicas e biológicas. Houve uma relação masculino/feminino de 1,5:1, idade média de 51 anos. Os linfomas de baixo grau de malignidade representaram 46,3%, de grau intermediário 39,2% e de alto grau 14,2%. Da amostra, 89,2% estavam em estadios avançados (III e IV). A média de acompanhamento conforme os graus baixo, intermediário e alto de malignidade foi de 26, 10,9 e 4,5 meses respectivamente.

O índice de reprodutibilidade diagnóstica entre as classificações "Working Formulation" e Rappaport foi de 44,4%.

Creemos que a amostra se comportou dentro das características clínicas e biológicas citadas pela "Working Formulation", sendo necessário maior atenção ao diagnóstico correto pela classificação de Rappaport.

\* Trabalho apresentado como requisito final ao V Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia realizado no período 1990-1991 no Hemocentro - Ceará (HEMOCE) - Universidade Federal do Ceará-UFC.

## 1 - INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias malignas sólidas que se originam de células do sistema imune, o que determina a grande variabilidade no seu sítio primário de aparecimento. Os órgãos com grande quantidade de tecido linfático como os linfonodos, tonsilas, baço e medula são principalmente envolvidos, entretanto os linfomas podem aparecer em todos os órgãos<sup>17</sup>.

Afirmar o diagnóstico de linfoma não Hodgkin é atualmente uma árdua tarefa que tem muitas implicações inerentes. Quando um clínico se depara diante deste diagnóstico sua primeira atitude é a de tentar classificá-lo, em virtude da heterogeneidade notável dos diferentes tipos de apresentação clínica, prognósticos e respostas terapêuticas.

Quando um médico se depara com este diagnóstico atualmente, sua primeira preocupação é a de saber no mínimo sua classificação histológica e o grau de extensão da doença, os quais são os fatores prognósticos mais importantes na decisão terapêutica<sup>18,25</sup>. Conhecer as bases em que se fundamenta a classificação dos linfomas permite melhorar a precisão diagnóstica e prognóstica, assim como observar o grau da resposta terapêutica a tratamentos cada vez mais específicos<sup>25</sup>.

Poucas áreas na patologia têm suscitado tanta confusão e discussão quanto os linfomas não Hodgkin<sup>6</sup>. Em sua evolução histórica, a primeira descrição de uma classificação histológica deve-se a Wintrobe, baseando-se especialmente nos estudos de Gall e Mallory, citando os linfomas com o título de

"processos que afetam principalmente os gânglios linfáticos" em seu tratado de Hematologia, segunda edição, ano de 1945<sup>25</sup>. Esta classificação foi substituída em 1966 pela classificação de Rappaport<sup>6</sup> que se baseia em duas características morfológicas, a aparência citológica das células e o padrão de disposição das células em agregados nodulares ou infiltração difusa através do linfonodo. Têm sido amplamente usada em todo o mundo por ser de boa reprodutibilidade e por fazer inferência prognóstica através dos seus grupos histológicos.

Em 1973-1974 duas novas classificações surgiram, a de Lukes-Collins e a de Kiel, esta última sendo a mais utilizada pelos grupos de estudo europeus por separar seus grupos histológicos em duas categorias prognósticas<sup>20,33</sup>.

Em 1982, uma classificação operacional ("Working Formulation") para uso clínico dos linfomas não Hodgkin foi publicada, após 7 anos de estudos, para definir um esquema de classificação que fosse clinicamente aplicável e cientificamente reprodutível<sup>35</sup>. Esta classificação mostra que as 6 classificações mais utilizadas na década de 70 mostravam correlação com a sobrevida. A "Working Formulation" é uma classificação puramente morfológica que utiliza a microscopia óptica como base, dividindo os linfomas em três principais categorias prognósticas: baixo grau, grau intermediário e alto grau de malignidade. Esta classificação tem algumas vantagens como a de mostrar boa correlação entre o tipo histológico e o curso clínico, não requer a utilização de marcadores de superfície, e introduziu um glossário de termos para facilitar a tradução entre os diversos sistemas de classificação<sup>5,8,15</sup>. Todavia não reconhece algumas entidades patológicas como o linfoma difuso centrocítico, o linfoma da zona do manto e o linfoma de

células B monocitóides<sup>2,9</sup>. Tem sido amplamente usada em todo o mundo por seu grau de confiabilidade científica bem estabelecida e reprodutibilidade.

O objetivo do presente estudo é o de correlacionar as características biológicas e clínicas dos casos de linfoma não Hodgkin em sua apresentação à época do diagnóstico nos termos da "Working Formulation", assim como comparar o diagnóstico original da série em estudo (Rappaport) com o da reclassificação pela "Working Formulation".

## 2 - PACIENTES E MÉTODOS

Vinte e oito pacientes do Hospital Universitário Walter Cantídio com diagnóstico de linfoma não Hodgkin feitos em 1985 e 1986, adultos, previamente não tratados, foram analisados quanto à classificação histológica e história clínica.

Inicialmente, dados foram coletados a partir de arquivo de laudos histológicos do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará. Foram considerados todos os laudos que tivessem diagnóstico ou hipótese diagnóstica de linfoma não Hodgkin.

Os espécimes histológicos do arquivo foram corados por hematoxilina e eosina após fixação em parafina, tendo os cortes diâmetro de 5µm. Em alguns casos havia coloração pela prata-reticulina.

Foram excluídos ao exame microscópico os casos de dúvida diagnóstica com outras neoplasias indiferenciadas, os casos de micose fungóide e os casos cujo material não fosse gânglio linfático ou medula óssea. O diagnóstico de reclassificação dos linfomas não Hodgkin segundo a "Working Formulation" (ANEXO II) foi realizado pelo professor Dario Rocha, patologista, com o qual discutimos as características histológicas de cada caso.

A coleta dos dados clínicos foi realizada mediante consulta aos prontuários dos pacientes arquivados no Hospital Universitário Walter Cantídio. As informações foram a

notadas em protocolo clínico que leva em consideração as características clínicas e recursos diagnósticos para a avaliação da extensão da doença, critérios prognósticos à época do diagnóstico e acompanhamento da evolução do paciente após o diagnóstico (ANEXO I). O estadiamento clínico e patológico foi realizado pelos critérios de Ann-Arbor<sup>3,14,17</sup>, porém os linfomas gastrintestinais foram estadiados por critérios especiais para esta localização<sup>7</sup>.

O diagnóstico diferencial de linfoma difuso de pequenas células linfóides e leucemia linfóide crônica foi feito através do número de linfócitos no sangue periférico, sendo considerado tratar-se desta última patologia quando os linfócitos estivessem em cifras superiores a 10.000ul<sup>13,14,17</sup>. Foram assim excluídos 10 casos de leucemia linfóide crônica cuja aparência histológica em linfonodo e medula foi idêntica ao linfoma de pequenas células.

Outro critério de exclusão foi o de ausência de dados clínicos ou do espécime histológico (3 casos).

Deve ser mencionado que o diagnóstico inicial dos casos foi feito segundo a classificação de Rappaport por quatro diferentes patologistas do citado departamento de patologia no período de 1985 e 1986.

A tradução dos subtipos histológicos da "Working Formulation" e Classificação de Rappaport é mostrada em anexo (ANEXO II).

### 3 - RESULTADOS

A série em estudo constitui-se de 28 casos de linfoma não Hodgkin diagnosticados segundo a Classificação de Rappaport modificada nos anos de 1985 e 1986, dentre os quais existem 17 (60,7%) pacientes do sexo masculino e 11 (39,2%) do sexo feminino, perfazendo uma relação masculino/feminino de 1,5 (Tabela 1). Um paciente teve diagnóstico inicial feito por outra classificação (WHO).

A média global de idade foi de 51 anos com extremos variando de 19 a 82 anos (Tabelas 1 e 5). O grupo que apresentou mais pacientes jovens (3 casos) foi o de alto grau de malignidade representado pelo subtipo histológico difuso de grandes células imunoblástico. A média de idade dos pacientes com linfomas de baixo grau, grau intermediário e alto grau de malignidade foram respectivamente 51,6, 57,3 e 35,2.

A distribuição dos casos segundo a classificação histológica (Tabelas 1, 6, 7, 8) é citada a seguir. Os linfomas de baixo grau de malignidade foram representados por 13 casos, dentre os quais 9 foram de tipo difuso de pequenas células linfóides, 1 do tipo folicular predominantemente de pequenas células e 3 do tipo folicular de pequenas e grandes células. Os linfomas de grau intermediário de malignidade se apresentaram como 1 caso do tipo difuso de pequenas células clivadas, 8 casos de padrão difuso de pequenas e grandes células e 2 casos do tipo difuso de grandes células. Não houve casos de linfoma folicular predominantemente de grandes células. Todos os 4 casos de linfoma de alto grau de malignidade

tre aqueles com grau intermediário(11 casos), 7 apresentaram anemia, 2 leucopenia e 4 plaquetopenia. Três pacientes, dos 4 com alto grau de malignidade mostraram-se anêmicos e 3 trombocitopênicos(Tabela 3).

Os dados referentes aos pacientes com hipoproteïnemia, hipoalbuminemia, hiperuricemia e níveis elevados de creatinina estão representados na Tabela 4, tendo sido excluídos para o cálculo proporcional dos valores os casos que não apresentaram resultados destes exames laboratoriais. Não houve informação quanto aos níveis de lactodesidrogenase no sangue(LDH).

A média de acompanhamento dos 28 pacientes desde a época do diagnóstico até a data da última notícia foi de 18,4 meses para o total de casos, 26 meses para os linfomas de baixo grau de malignidade, 10,9 meses para os de grau intermediário e 4,5 meses para os de alto grau de malignidade. Excluindo-se os óbitos as novas médias passam a ser respectivamente 25,4%, 16% e 4,5%. A taxa de abandono de tratamento foi de 71,4%, considerando a perda de contato com o paciente superior a seis meses. A tabela 5 mostra o destino atual dos pacientes.

A taxa de correlação diagnóstica ou de tradução direta entre os tipos histológicos da classificação de Rappaport modificada e os padrões da "Working Formulation" foi de 44,4%. Em 2 casos(nº 12 e 18) houve discordância quanto à presença ou ausência de folículos, ou seja, divergência entre padrão difuso e folicular. Em 13 casos(nº 4, 11, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25 e 28) não houve correspondência por divergência entre os tipos celulares(Tabelas 7, 8, 9 e

ANEXOS II, III e IV).

**TABELA 1. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO PE  
LA "WORKING FORMULATION", IDADE E SEXO.**

L N H	CASOS(%)	S E X O		I D A D E
		MASCULINO	FEMININO	
<b>BAIXO GRAU</b>	13(46,4%)	9(32,1%)	4(14,2%)	51,6 ± 15,9
DPC	9(32,1%)	7	2	50,2 ± 18,2
FPC	1( 3,5%)	-	1	49
FPG	3(10,7%)	2	1	56,6 ± 17,5
<b>GRAU INTERMEDIÁRIO</b>	11(39,2%)	5(17,8%)	6(21,4%)	57,3 ± 14,3
DPCC	1( 3,5%)	-	1	62
DPG	8(28,5%)	3	5	53,5 ± 14,8
DGC	2( 7,1%)	2	-	70,5 ± 3,5
<b>ALTO GRAU</b>	4(14,2%)	3(10,7%)	1( 3,5%)	35,2 ± 24,1
DGI	4(14,2%)	3	1	35,2 ± 24,1
<b>T O T A L</b>	<b>28(100%)</b>	<b>17(60,7%)</b>	<b>11(39,2%)</b>	<b>51,5 ± 18,2*</b>

LNH = Linfoma não Hodgkin; DPC = difuso de pequenas células linfóides; FPC = folicular predominantemente de pequenas células; FPG = folicular misto de pequenas e grandes células; DPCC = difuso de pequenas células clivadas; DPG = difuso misto de pequenas e grandes células; DGC = difuso de grandes células; DGI = difuso de grandes células imunoblástico.

\* A idade está representada pela média e desvio padrão.

**TABELA 2.** DISTRIBUIÇÃO POR ESTÁDIOS ANATOMOCLÍNICOS E CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA.

ESTADIO LNH	I	II	III	IV	SEM ESTADIO	TOTAL
BAIXO GRAU	-	-	1(7,6%)	12(92,5%)	-	13
GRAU INTERMEDIAR.	1(9%)	1(9%)	3(27,2%)	5(45,4%)	1(9%)	11
ALTO GRAU	-	-	1(25%)	3(75%)	-	4
TOTAL	1	1	5	20	1	28

**TABELA 3.** DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO "WORKING FORMULATION" E OS PARÂMETROS HEMATIMÉTRICOS.

	BAIXO GRAU	GRAU INTERMEDIÁRIO	ALTO GRAU
Hb.			
(< 11g/dl)	6(46,1%)	7(63,6%)	3(75%)
LEUC.			
(< 4000/u1)	1(7,6%)	2(18,1%)	-
PLAQ.			
(< 150.000/u1)	8(61,5%)	4(36,3%)	3(75%)

Hb = Hemoglobina; LEUC = Leucócitos; PLAQ. = Plaquetas

**TABELA 4.** DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO "WORKING FORMULATION" E OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS.

	BAIXO GRAU	GRAU INTERMEDIÁRIO	ALTO GRAU
PT 6,0	4(30,7%)	3(37,5%)	2(50%)
alb 3,0	4(30,7%)	6(75%)	3(75%)
AUr 7,0	4(30,7%)	3(50%)	1(33,3%)
Cr 1,2	6(46,1%)	4(50%)	4(50%)

PT = Proteína total, Alb = ALBUMINA; AUr = ácido úrico; Cr = creatinina

**TABELA 5.** DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O ACOMPANHAMENTO E A CLASSIFICAÇÃO "WORKING FORMULATION".

	VIVOS EM ACOMPANHAMENTO	ABANDONO DE TRATAMENTO	ÓBITOS	T O T A L
BAIXO GRAU	1	10	2	13
GRAU INTERMEDIÁRIO	2	6	3	11
ALTO GRAU	1	3	-	4

**TABELA 6.** DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A IDADE, SEXO E CLASSIFICAÇÕES HISTOLÓGICAS.

CASO	IDADE (ANOS)	SEXO	"WORKING FORMULATION" B A I X O G R A U	RAPPAPORT
1	21	M	DPC	LLDBD
2	23	M	DPC	LLDBD
3	44	F	DPC	LLDBD
4	50	M	DPC	LLDPD
5	52	M	DPC	LLDBD
6	55	M	DPC	LLDBD
7	60	M	DPC	LLDBD
8	65	M	DPC	LLDBD
9	82	F	DPC	LLDBD
10	49	F	FPC	LLNPD
11	45	F	FPG	LLNPD
12	61	M	FPG	LLDPD
13	64	M	FPG	LLNPD

M = masculino; F = feminino; DPC = difuso de pequenas células linfóides; FPC = folicular predominantemente de pequenas células; FPG = folicular de pequenas e grandes células; LLDBD = linfoma linfocítico difuso bem diferenciado; LLDPD = linfoma linfocítico difuso pouco diferenciado; LLNPD = linfoma linfocítico nodular pouco diferenciado.

**TABELA 7.** DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A IDADE, SEXO E CLASSIFICAÇÕES HISTOLÓGICAS.

CASO	IDADE (ANOS)	SEXO	"WORKING FORMULATION"	RAPPAPORT
14	62	F	DPCC	LLDPD
15	23	M	DPG	LLDBD
16	38	F	DPG	LLDPD
17	52	F	DPG	LLDPD
18	56	F	DPG	LLNPD
19	58	F	DPG	LLDPD
20	64	M	DPG	LLDPD
21	67	M	DPG	LM
22	70	F	DPG	LLDPD
23	67	M	DGC	LLDPD
24	74	M	DGC	LLDPD

**M** = masculino; **F** = feminino; **DPCC** = difuso de pequenas células clivadas; **DPG** = difuso misto de pequenas e grandes células; **DGC** = difuso de grande células; **LLDPD** = linfoma linfocítico difuso pouco diferenciado; **LLDBD** = linfoma linfocítico difuso bem diferenciado; **LLNPD** = linfoma linfocítico nodular pouco diferenciado; **LM** = linfoma misto.

**TABELA 8.** DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO IDADE, SEXO E CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA.

CASO	IDADE (ANOS)	SEXO	"WORKING FORMULATION"	RAPPAPORT
25	19	M	DGI	LLDPD
26	22	M	DGI	LI*
27	23	M	DGI	LH
28	77	F	DGI	LLDPD

M = masculino; F = feminino; DGI = difuso de grandes células imunoblástico; LLDPD = linfoma linfocítico difuso pouco diferenciado; LH = linfoma histiocítico.

\* LI = linfoma imunoblástico, termo de outra classificação que não a Rappaport.

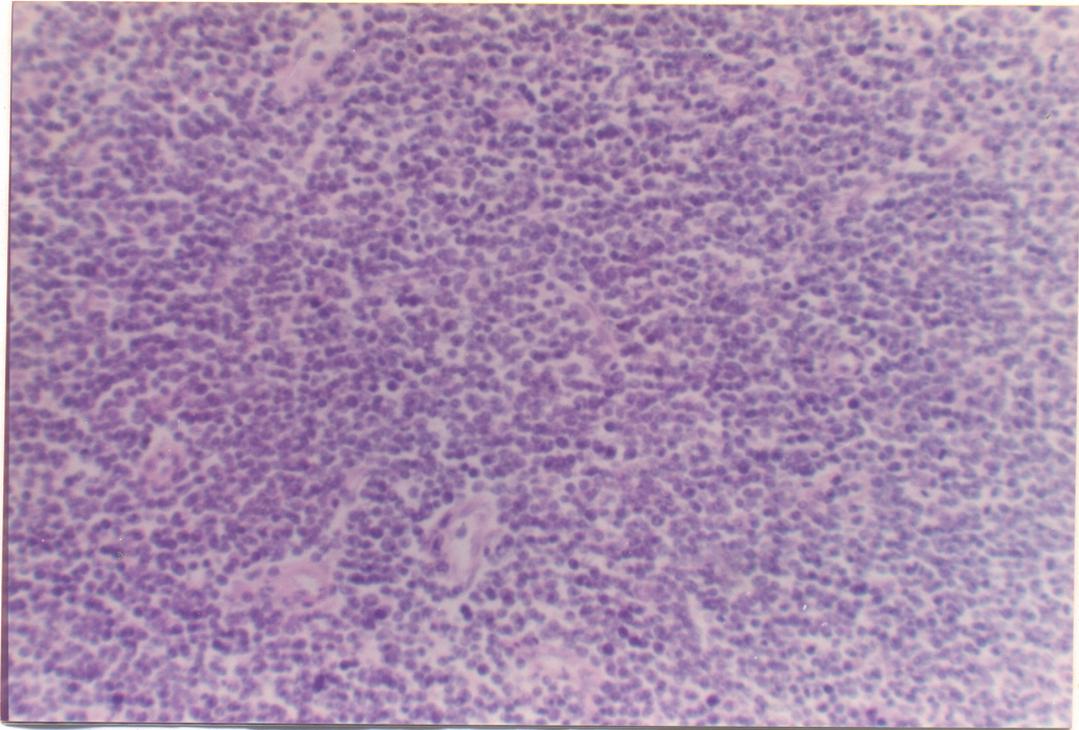


FIGURA 1. Linfoma difuso de pequeñas células linfóides. Linfonodo.  
H.E. Obj. 40

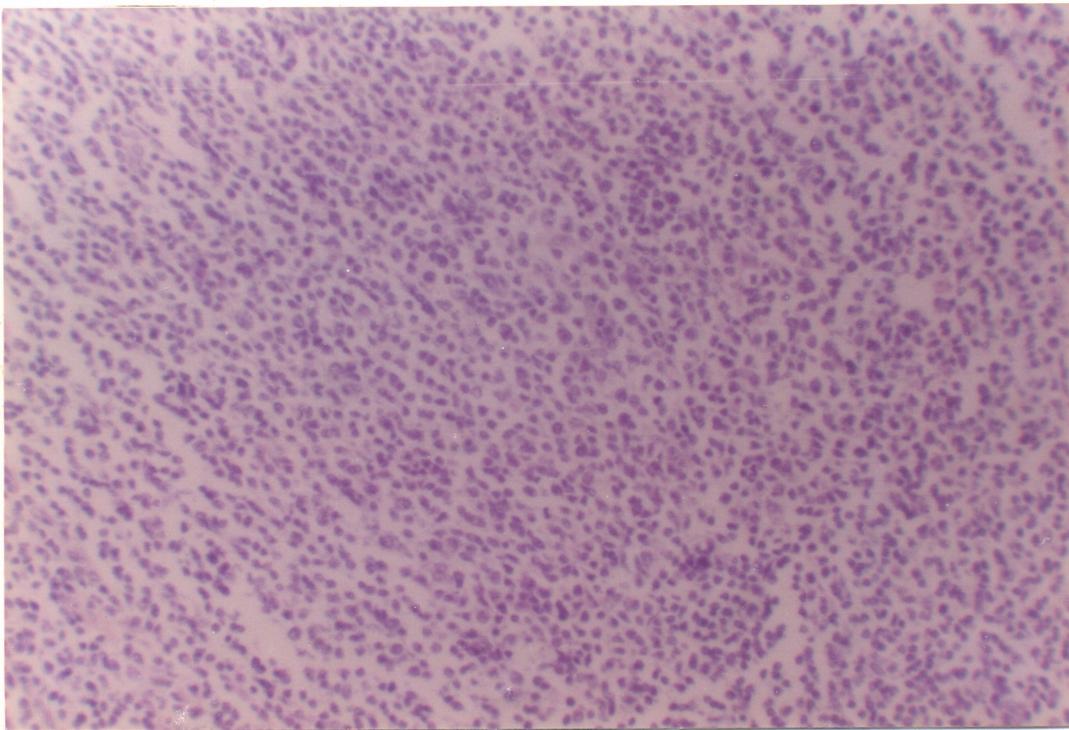


FIGURA 2. Linfoma folicular de pequeñas células clivadas. Linfonodo.  
H.E. Obj. 10

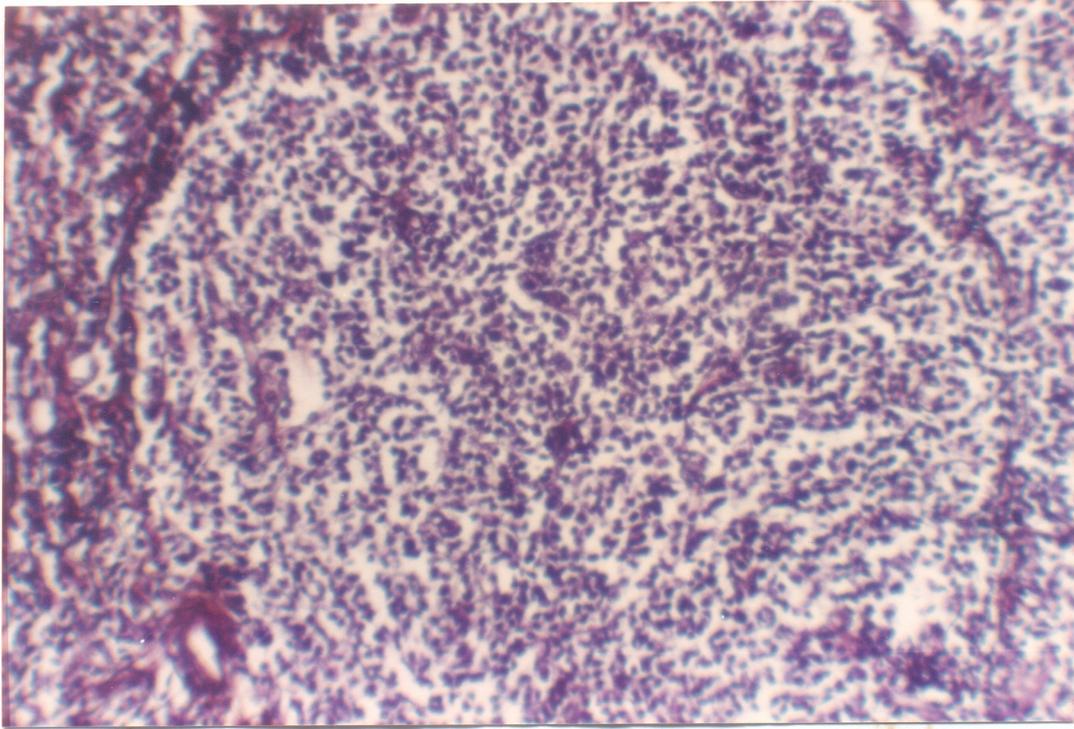


FIGURA 3. Linfoma folicular de pequenas células clivadas. Linfonodo. Prata-reticulina. Obj. 10

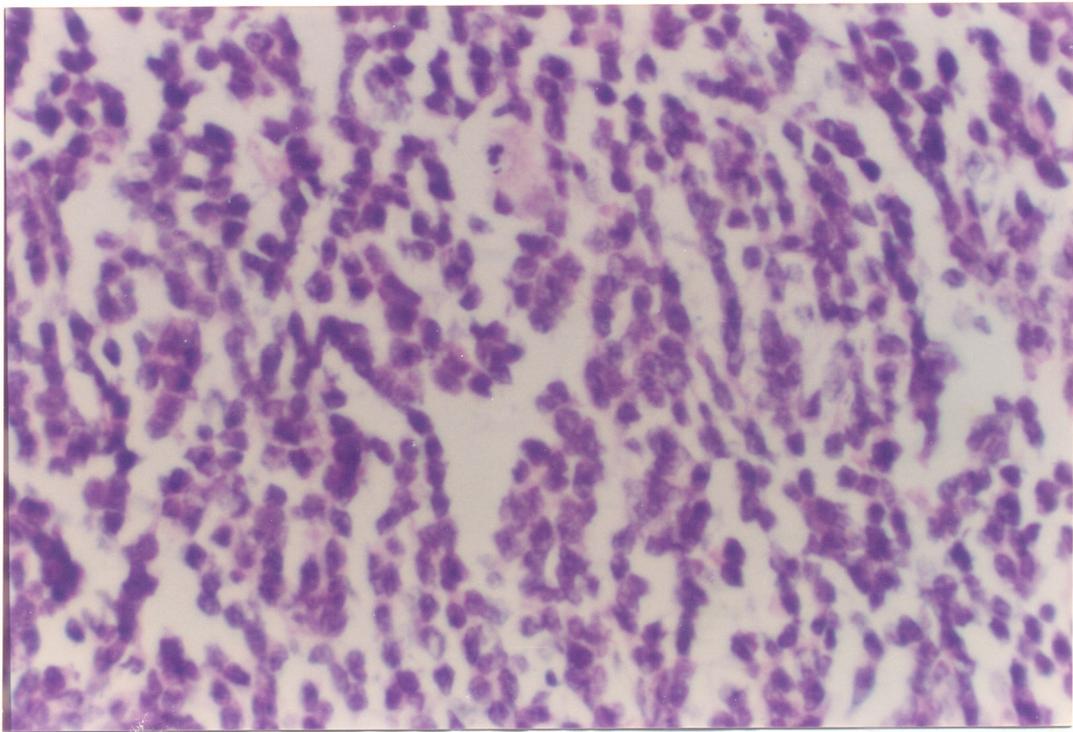


FIGURA 4. Linfoma folicular de pequenas células clivadas e grandes células. Linfonodo. H.E. Obj. 20

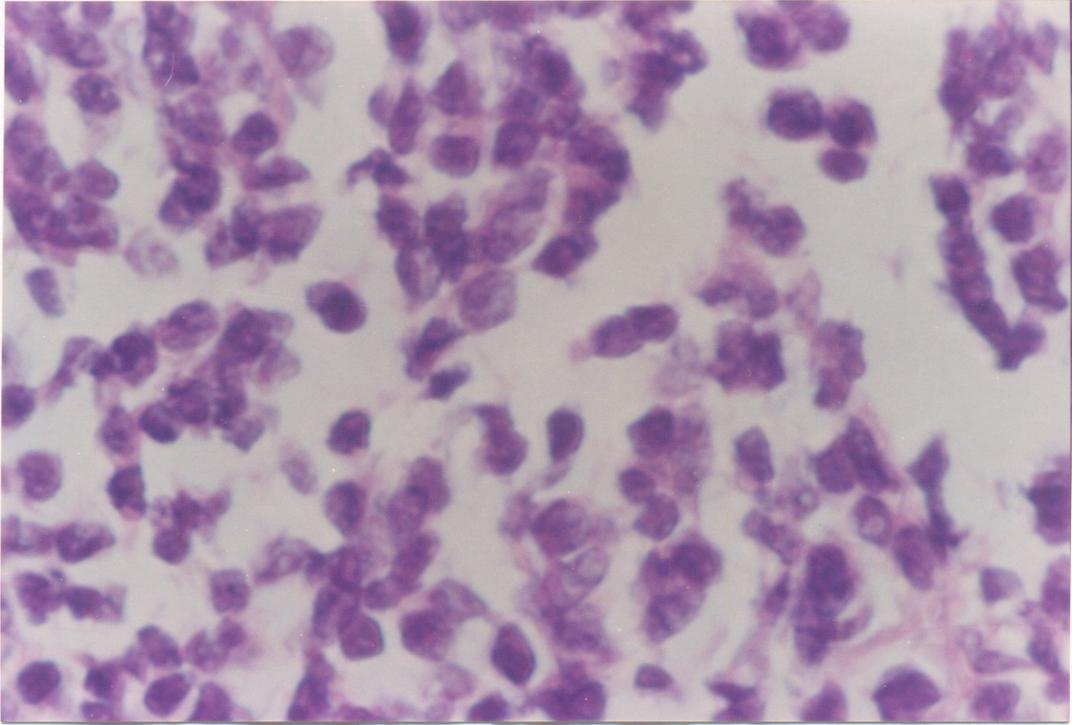


FIGURA 5. Linfoma folicular de pequenas células clivadas e gran  
des células. Linfonodo. H.E. Obj. 40

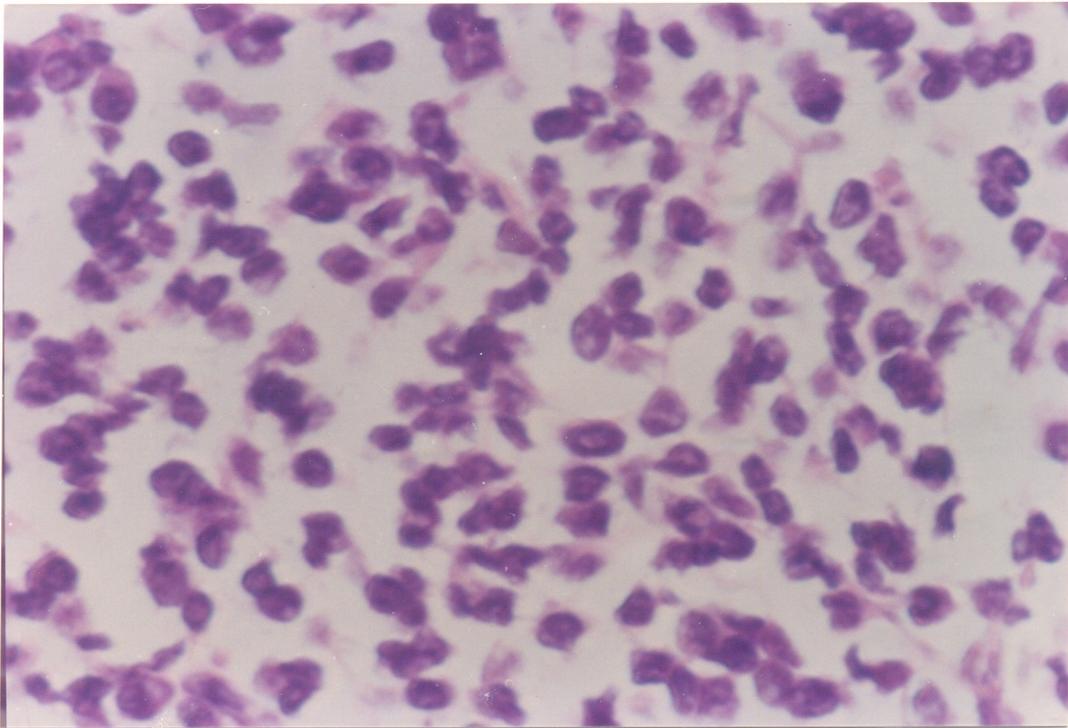


FIGURA 6. Linfoma difuso de pequenas células clivadas. Linfonodo.  
H.E. Obj. 40

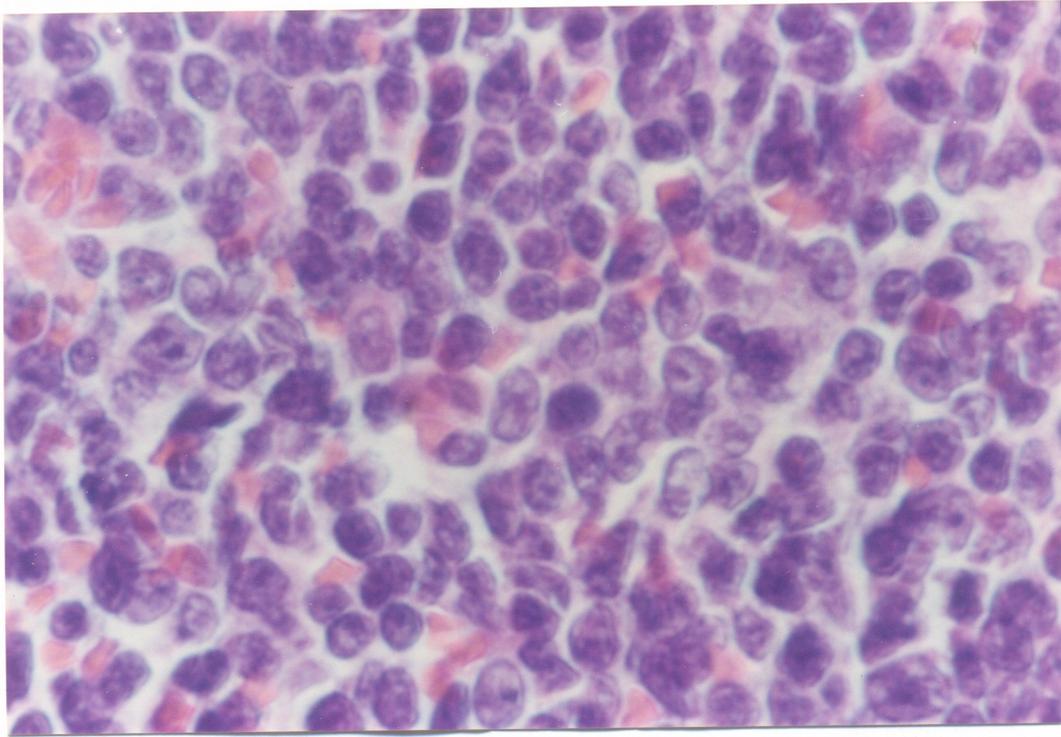


FIGURA 7. Linfoma difuso de pequenas e grandes células. Linfonodo.  
H.E. Obj. 40

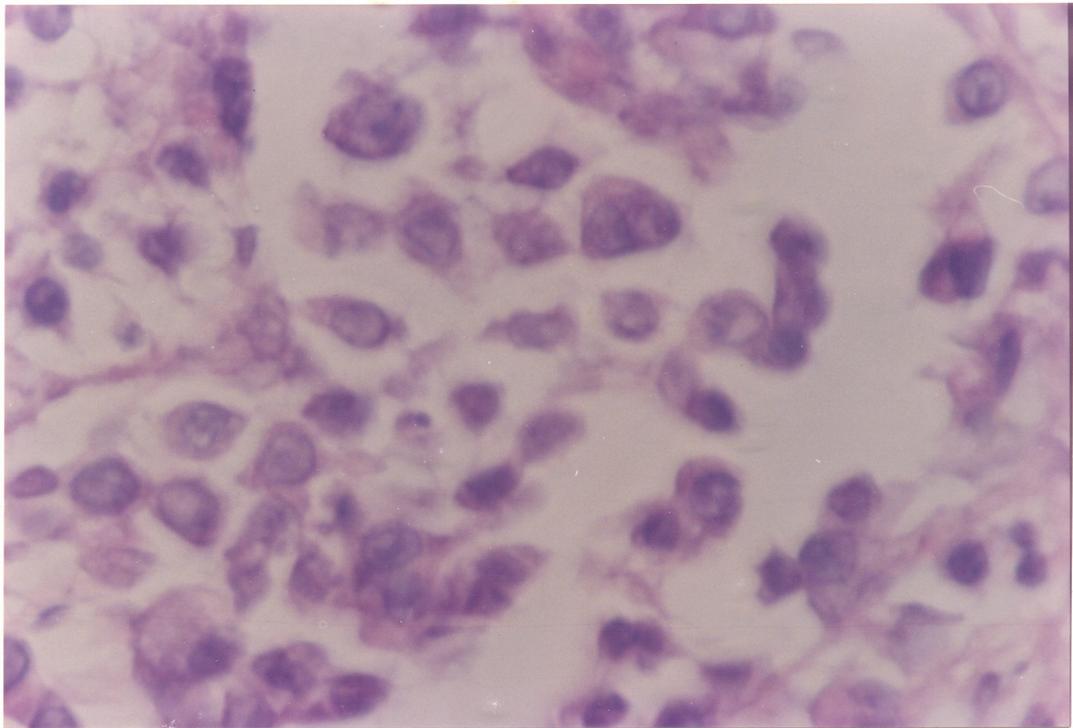


FIGURA 8. Linfoma difuso de grande células. Linfonodo. H.E. Obj.  
40

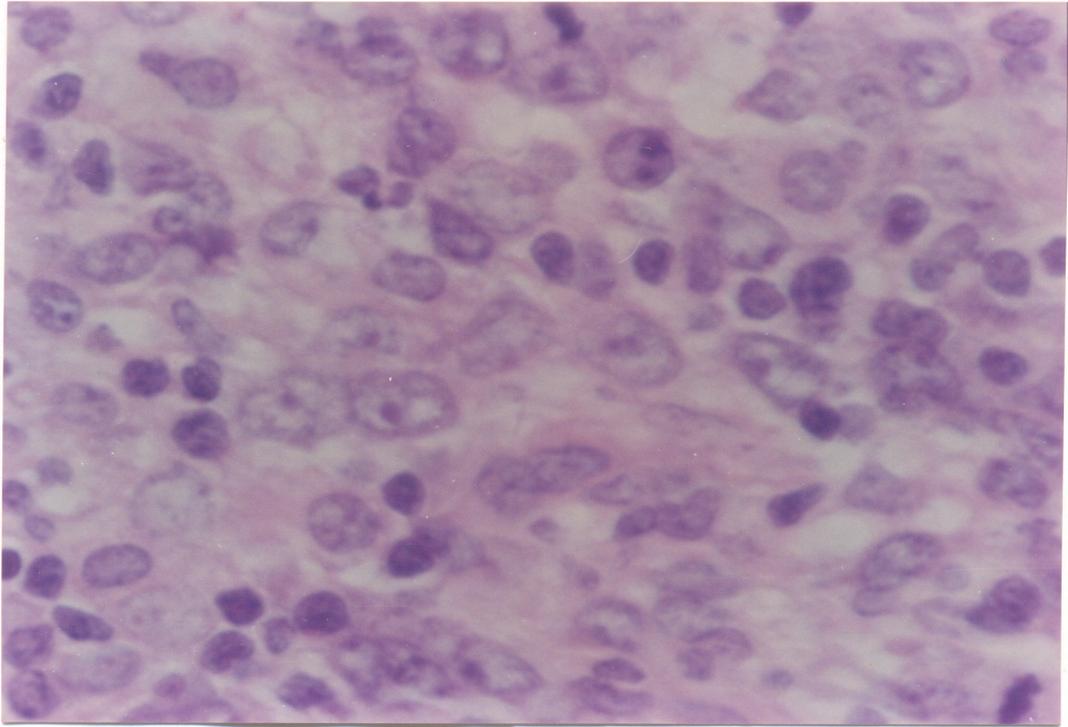


FIGURA 9. Linfoma difuso de grandes células inmunoblástico de células claras. Linfonodo. H.E. Obj. 40

#### 4 - DISCUSSÃO

Os linfomas não Hodgkin formam um conjunto heterogêneo de entidades histopatológicas com diferentes comportamentos biológicos. Este fato traz implicações diretas no tratamento e prognóstico dos subgrupos, os quais estão sendo extensamente estudados em conjunto ou isoladamente por numerosos grupos médicos em todo o mundo, usando a classificação "Working Formulation"<sup>4,9,11,22,24,28,30,39</sup> e outras classificações<sup>10,17,23,34</sup> que correlacionem o grupo histológico à sobrevida do paciente.

Os linfomas de baixo grau de malignidade em nossa série tiveram idade média de apresentação diagnóstica semelhantes a dados de literatura<sup>26</sup>, constituindo o grupo de maior frequência, principalmente devido ao grande número de casos de linfoma de pequenas células linfóides, subtipo histológico mais frequente. Este achado é similar ao encontrado por J. F. Tomás et al<sup>36</sup>, em cujo estudo havia pequeno número de casos infantis e exclusão do subgrupo micose fungóide por fazer parte do grupo miscelânea. Quando este grupo faz parte da casuística em estudo (adultos e crianças) os linfomas de pequenas células linfóides são de baixa incidência<sup>1,27</sup>. O linfoma difuso de grandes células é citado como o mais comum dos linfomas não Hodgkin e o imunoblástico como pouco frequente<sup>14</sup>, porém ocorreram frequências inversas em nossa casuística. O linfoma imunoblástico tem idade média de apresentação de 60 anos com ligeira predominância do sexo masculino<sup>6</sup>, o que não foi realidade para a média de idade dos 4 pacientes com linfoma imunoblástico a qual foi de 35,2 anos. Encontramos uma frequência

elevada de acometimento gastrintestinal (2 dos 4 casos deste tipo), fato referido por alguns autores<sup>36</sup>.

Adenomegalias constituindo a apresentação clínica mais frequente não fugiu aos padrões citados por compêndios médicos<sup>17</sup>. A grande frequência de estadios clínicos avançados confere ao grupo um potencial pior prognóstico ao momento do diagnóstico<sup>1,16,27,29,36</sup>. Os percentuais elevados de estadio IV, infiltração medular evidenciada por biópsia óssea e/ou mielograma demonstram a tendência de disseminação dos linfomas de baixo grau de malignidade<sup>19,36</sup>.

Dos parâmetros hematimétricos apenas os níveis de plaquetas<sup>29</sup> parecem refletir o comportamento dos linfomas segundo a "Working Formulation", uma vez que ocorre plaquetopenia com maior frequência nos casos de linfomas de alto grau de malignidade seguido pelos de baixo grau. Este último, apesar de ter um comportamento menos agressivo do ponto de vista de sobrevida possui uma maior tendência à infiltração medular, que pode refletir-se no nível de produção de plaquetas.

Os níveis de albumina<sup>29</sup> parecem se correlacionar com o grau de malignidade tendo em vista que houve hipoalbuminemia em elevados percentuais nos linfomas de alto e intermediário grau de malignidade. Devemos salientar que a exiguidade da amostra e a falta de dados de alguns pacientes podem comprometer a confiabilidade dos dados hematimétricos e bioquímicos como parâmetros de correlação prognóstica no momento do diagnóstico.

A Avaliação da sobrevida através de curva actuarial e método do pior e melhor prognóstico não pode ser reali

zada em virtude da alta taxa de abandono de tratamento. A média de acompanhamento excetuando-se ou não o número de óbitos correlaciona-se ao grau de malignidade pela classificação "Working Formulation". Desta forma, os pacientes com baixo grau de malignidade viveram mais que aqueles com grau de malignidade intermediário ou alto.

Em nossa série, a ocorrência de predominância da frequência do sexo masculino, média de idade de 51 anos, alta frequência de estadios clínicos avançados (III e IV) à época do diagnóstico conferem a esta população um potencial pior prognóstico<sup>25,32,37,38</sup> embora o grande número de casos enquadrados nos grupos histológicos de baixo grau de malignidade atenua o observado.

O elevado índice de discordância diagnóstica entre as classificações "Working Formulation" e Rappaport foi principalmente devido ao não reconhecimento dos diferentes tipos celulares descritos por Rappaport. Desta forma, o linfoma linfocítico pouco diferenciado, que na classificação de Rappaport contém um tipo celular único proliferante pouco diferenciado e que corresponde à pequena célula clivada da "Working Formulation" foi indiscriminadamente usado para descrever os linfomas com uma população celular (difuso de pequenas células clivadas; difuso de grandes células imunoblástico e não imunoblástico) e dupla população celular (difuso misto de pequenas e grandes células). O correto diagnóstico de linfoma misto foi efetuado apenas uma vez, sendo que em todos os outros casos o histiócito definido por Rappaport não foi reconhecido. Assim, quatro diferentes subgrupos da "Working Formulation" foram considerados inicialmente ao diagnóstico, pela classificação

de Rappaport, como um único grupo. Segundo algumas tendências<sup>21</sup>, também o subgrupo linfoma difuso de grandes células deve ser considerado juntamente com o difuso de grandes células imunoblástico como de alto grau de malignidade e ser tratado com esquemas mais agressivos<sup>11,21</sup>. Desta forma, esta confusão diagnóstica traz consigo implicações prognósticas, pois destes 4 subgrupos da "Working Formulation" pelo menos um é considerado classicamente como de alto grau de malignidade e deve ser tratado com tal.

Em um caso, a célula proliferante semelhante ao pequeno linfócito foi considerada uma célula pouco diferenciada e tratada com esquema mais agressivo, descartando-se a possibilidade de se optar por um esquema mais conservador para os linfomas de baixo grau de malignidade<sup>31</sup>.

Em outro caso, uma dupla população celular menos diferenciada foi interpretada como linfoma linfocítico bem diferenciado da classificação de Rappaport, sendo o paciente tratado com esquema quimioterápico menos agressivo, o que leva também a implicações prognósticas por erro de esquema terapêutico.

O caso de não reconhecimento da forma folicular que tem um melhor prognóstico poderia ter sido resolvido pela coloração da prata-reticulina que tem grande valor na demonstração dos da rede de reticulina dos folículos<sup>12</sup>, sendo um recurso útil nos casos em que há formações pseudo-foliculares ou artefatos.

Este índice de reprodutibilidade diagnóstica não é comparável com outros estudos semelhantes<sup>8,15</sup>, os quais foram consideravelmente maiores.

## 5 - CONCLUSÃO

A média elevada de idade, a predominância de casos do sexo masculino, a elevada frequência de estadios anatomoclínicos avançados (III e IV) fazem desta série de casos uma população de pior prognóstico à época do diagnóstico. Contrariamente, a maior frequência de linfomas de baixo grau de malignidade confere ao grupo a expectativa de uma sobrevida prolongada. O grande índice de discordância entre termos da classificação "Working Formulation" e Classificação de Rappaport demonstra a inespecificidade de termos desta última na forma como foi usada, requerendo dos patologistas maior eficácia diagnóstica.

Acreditamos que a "Working Formulation" é de grande valor como método de classificação dos linfomas, pois relaciona o comportamento clínico ao tipo histológico.

## SUMMARY

Twenty eight cases of non-Hodgkin's lymphomas were studied concerning their clinical and biologic characteristics. There was a male/female rate of 1,5:1. The average of age of the patients was 51. Low grade non-Hodgkin lymphomas represented 46,3% of the group, intermediate grade 39,2%, and high grade lymphomas 14,2%. There was a great predominance (89,2%) of patients staged grade III or IV of Ann-Arbor staging system. The average of follow-up according to low, intermediate and high grade lymphomas was 26, 10 e 9 e 4,5 months respectively.

The reproductibility rate of diagnostic comparing the Working Formulation and Rappaport classifications was 44,4%.

We believe that this series had clinical and biologic characteristics according to Working Formulation prognostic groups, being relevant more attention in correct diagnosis inside the groups of Rappaport classification by pathologists in Ceará.

## 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **ANDERSON, T.** et al. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. Cancer, 50:2699-2707, 1982.
2. **BURKE, J. S.** The histopathologic Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas: Ambiguities in the Working Formulation and two newly Reported Categories. Sem. Oncol., 17 (1): 3-10, Feb. 1990.
3. **CARBONNE, P. P.** et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res, 31:1860-1861, 1971.
4. **COLEMAN, M.** et al. Advances in Chemotherapy for large cell lymphoma. Sem in Hematol, 24(2) Suppl 1:8-20, Apr. 1987.
5. **COSTAN, W. B.** et al. Classification of non-Hodgkin's Lymphomas. Reproducibility of major classification systems. Cancer, 55:91-5, 1985.
6. **CONTRAN, R. S.; KUMAR, V; ROBBINS, S. L.** Diseases of White Cells, Lymph Nodes, and Spleen. In: Robbins' Pathologic Basis of Disease. USA, W. B. Saunders Company, 1989. 1519p. Cap. 15, p. 703-754.
7. **CROWTHER, D. & RANKIN, E. M.** Staging patients with non-Hodgkin's lymphoma. Br J Hematol, 52:357, 1982.
8. **ERSBOLL, J.** et al. Comparison of the Working Formulation of non-Hodgkin's Lymphoma with the Rappaport, Kiel, and Lukes & Collins Classifications. Cancer, 55:2442-58, 1985.

9. **ERSBOLL, J. & SCHULTZ, H. B.** Non-Hodgkin's Lymphomas: Recent concepts in Classification and Treatment. Eur J Hematol, 42: Suppl 48:15-29, 1989.
10. **FISHER, R. I. et al.** Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, hstiocytic, or undifferentiated lymphoma. Blood, 58(1):45-51, Jul. 1981.
11. **FISHER, R. I. et al.** Southwest Oncology Group Clinical trials for intermediate and high-grade non-Hodgkin's Lymphomas. Sem in Hematol, 24(2) Suppl 1:21-25, Apr 1987.
12. **HENRY, K. & FARRER-BROW, G.** Lymphomas other than Hodgkin's Disease. In: A Colour Atlas of Thymus and Lymph Node Histopathology. London, Wolfe Medical Publications Ltd, 1981. 328p. p. 205-320.
13. **ICLI, F. et al.** Diffuse Well- diferentiated lymphocytic lymphoma (DLWD). Response and Survival. Cancer, 42(4): 1936-42, oct., 1980.
14. **JANDL, J. H.** Non-Hodgkin's Lymphoma, In: Blood: textbook of Hemathology. USA, Little Brow and Company, 1987. 1214p. Cap. 28, p. 891-964.
15. **JOSE, C. C. et al** Non-Hodgkin's lymphoma. A comparison of the Working Formulation with the Rappaport Classifica tion. Indian J Cancer, 24(2):99-106, 1987.
16. **LENNER, P. et al.** Non-Hodgkin Lymphoma. Multivariate ana lysis of prognostic factors including fraction of S-pha se cells. Acta Oncologica, 26(3):179-183, 1987.

17. LESTER, E. P. & ULTMANN, J. E. Lymphoma. In: Williams, W. J. Hemathology. USA, Mc Graw-Hill Publishing Company, 1990. 1882p. Cap. 118, p. 1067-89.
18. MOORMEIER, J. A. et al. The staging of non-Hodgkin's Lymphomas. Sem in Oncol, 17(1):43-50, Feb. 1990.
19. MORRA, E. et al. Bone marrow and blood involvement by non-Hodgkin's lymphoma: a study of clinicopathological correlations and prognostic significance in relationship to the Working Formulation. Eur J Haematol, 42:445-453, 1989.
20. NABHOLTZ, J. M. et al. A clinico-pathological and prognostic analysis of Non-Hodgkin Lymphoma. Acta Oncologica, 27(5):489-94.
21. NABHOLTZ, J. M. et al. Modification of Kiel and Working Formulation classification for improved survival prediction in non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 5(10):1634-39, oct. 1987.
22. NATHWANI, B. N. et al. Malignant lymphoma, mixed cell type diffuse. Blood, 62(1):200-208, Jul. 1983.
23. NATHWANI, B. N. et al. The clinical significance of the morphological subdivision of diffuse histiocytic lymphoma: a study of 162 patients treated by the Southwest Oncology Group. Blood, 60(5):1068-73, Nov. 1988.
24. NATHWANI, B. N. et al. What Should be the morphologic criteria for the subdivision of follicular lymphoma? Blood, 68(4):837-45, Oct. 1986.

25. PÉREZ; D. E. Evolucion historica de la Classificaion de los linfomas. An R Acad Nac Med, 106 (1):45-70, 1989.
26. PORTLOCK, C. S. Management of the low-grade non-Hodgkin's lymphomas. Sem in Oncology; 17(1):51-9, Feb. 1990.
27. ROSENBERG, S. A. The low-grade non-Hodgkin's lymphomas: Challenges and opportunities. J Clin Oncol, 3:299-310, 1985.
28. SALLOUM, E. et al. Lymphoblastic lymphoma in adults: a clinicopathological study of 34 cases treated at the institut Gustave-Roussy. Eur J Cancer Clin Oncol, 24 (10):1609-16, 1988.
29. SAN MIGUEL, J. F. et al. Linfomas no-hodgkianos. II Factores pronósticos. Sangre, 33(5):367-71, 1988.
30. SIMON, R. et al, The non-Hodgkin lymphoma pathologic classification project. Annals of Internal Medicine, 15:939-45, Dec. 1988.
31. SKARIN, A. T. Non-Hodgkin's lymphoma. Adv Intern Med, 34 209-42, 1989.
32. SOLAL-CELIGNY, P. Age as the main prognostic factor in a adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med, 83: 1075-79.
33. SOMERS, R. et al. EORTC Trial Non-Hodgkin lymphomas. Eur J Cancer Clin Oncol, 23(3):283-93, 1987.
34. STEWARD, W. P. et al. A multivariate analysis of factors affecting survival in patients with high-grade histology non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Cancer Clin Oncol, 23 20(7):881-89, 1984.

35. The Non-Hodgkin's lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer, 49:2112-2135, 1982.
36. TOMÁS, J. F. et al. Linfomas no-Hodgkianos I, Características clinicobiológicas de una serie de 98 casos. Sangre, 33(5):361-6, 1988.
37. TIRELLI, U. Management of Malignant lymphoma in the elderly. Acta Oncologica, 28(2):199-201.
38. VELASQUEZ, W. S. et al, Risk Classification as the basis for clinical staging of diffuse large-cell lymphoma derived from 10 year survival data. Blood, 74(2):551-557, Aug. 1989.
39. WINOKUR, S. H. et al. Practical approaches to the management of aggressive lymphomas in the community practice. Seminars in Hematology, 24(2) Suppl 1:41-4, Apr. 1987.

---

A N E X O S

---



**- MÉTODOS RADIOLÓGICOS E GRÁFICOS (DATAS)**

. Rx de tórax \_\_\_\_\_

. Ultrassonografia abdominal \_\_\_\_\_

**- MÉTODOS INVASIVOS**

. Biópsia (ganglionar, óssea, hepática...)

. Laparotomia, linfografia

**3. DIAGNÓSTICO** \_\_\_\_\_

. Estadio \_\_\_\_\_

**4. TRATAMENTO - RESPOSTA AO TRATAMENTO (RC, RP, I, AT, O) - RECIDIVAS**

RC - Remissão Completa      RP - Remissão Parcial      AT - Abandono Tratamento

I - Insucesso                      O - Óbito

**5. ÚLTIMA NOTÍCIA DO PACIENTE - DATA - INFORMAÇÕES**

. Ambulatório( ) \_\_\_\_\_

. Óbito( ) \_\_\_\_\_

. Internação( ) \_\_\_\_\_

## ANEXO II

Tradução de Termos entre as Classificações

### "Working Formulation"

Rappaport

#### BAIXO GRAU

A. Linfoma maligno	Linfocítico, bem diferenciado
Pequenas células linfóides	
consistente com LLC	
plasmocitóide	
B. Linfoma maligno, folicular	Nodular, linfocítico pouco diferenciado
Predominantemente de pequenas células clivadas	
áreas difusas	
esclerose	
C. Linfoma maligno, folicular	Nodular, misto
Misto, pequenas células clivadas e grandes células	
áreas difusas	
esclerose	

### A N E X O III

Tradução de Termos entre as Classificações

**"Working Formulation"**

**Rappaport**

**GRAU INTERMEDIÁRIO**

D. Linfoma maligno, foliular	Nodular, histiocítico
Predominantemente de grandes células	
áreas difusas	
esclerose	
E. Linfoma maligno, difuso	Difuso, linfocítico pouco diferenciado
Pequenas células clivadas	
esclerose	
F. Linfoma maligno, difuso	Difuso misto
Misto, pequenas e grandes células	
esclerose	
com componente de células epitelíoides	
G. Linfoma maligno, difuso	Difuso, histiocítico
Grandes células	
clivadas	
não clivadas	
esclerose	

## ANEXO IV

Tradução de Termos entre as Classificações

### "Working Formulation"

Rappaport

#### ALTO GRAU

H. Linfoma maligno

Difuso, histiocítico

Grandes células immunoblástico

Plasmocitóide

células Clara

polimorfo

com componente celular epitelióide

I. Linfoma maligno

Linfoblástico

Linfoblástico

células convolutas

Convóluto

células não convolutas

Não concoluto

Linfoma maligno

células pequenas não clivadas

Difuso indiferenciado

Burkitt's

Burkitt's

áreas foliulares

Não-Burkitt's

Miscelânea

Mesmos termos

composto

micose fungóide

histiocítico

plasmocitoma extramedular

inclassificável

outros