

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA
CAMPUS DE BOTUCATU**

**Significado Prognóstico da Expressão da Survivina e
do p53 no Linfoma de Grandes Células B Difuso**

Orientanda: Maria Aparecida Custódio Domingues

Orientadora: Prof. Dra. Kunie Iabuki Rabello Coelho

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
“Júlio de Mesquita Filho” – UNESP,
Programa de Pós-graduação em Patologia,
Área de concentração: patologia para
obtenção de título de Doutora.

BOTUCATU – SP

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Domingues, Maria Aparecida Custódio.

Significado prognóstico da expressão da Survivina e do p53 no Linfoma de
Grandes Células B Difuso / Maria Aparecida Custódio Domingues. – 2006.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina
de Botucatu, 2006.

Orientador: Kunie Iabuki Rabello Coelho

Assunto CAPES: 40101045

1.Linfoma – Patologia 2. Patologia 3. não Hodgkin, Linfoma

CDD 616.99242

Palavras-chave: Linfoma Grandes Células B; p53; Prognóstico; Sobrevida;
Survivina

Dedicatória

Aos pacientes onco hematológicos que participaram deste estudo de quem guardarei na lembrança faces, dores, histórias de vida e expectativas. Àqueles que não participaram, e que continuam a lutar contra a doença, meu respeito e minha razão de busca dos porquês.

Aos meus alunos e residentes, horizonte do meu olhar, esperança das minhas respostas.

Agradecimentos Especiais

*Ao Departamento de Patologia da
Faculdade de Medicina, UNESP, pelo apoio,
consideração e respeito.*

*À minha orientadora Kunie I. R. Coelho pela
revisão detalhada e análise crítica.*

*Aos meus professores, que me serviram de
exemplo e reflexão.*

À minha família, Phil e Mariana, fonte da minha energia e equilíbrio.

Ao Lázaro, Jandira, Beto, Therezinha, Alexandre, Paula e Dalva pelo exemplo diário de família.

Ao Serviço de Onco hematologia do CEPON, Florianópolis, Santa Catarina, pela confiança, disponibilidade e exemplo.

Ao Hemocentro de Santa Catarina (HEMOSC), por ter-me aberto às portas e dado apoio a este trabalho.

Ao Marco Antônio da Silva Rótolo pelo compartilhar dos mesmos sonhos.

À Mariângela Marques por me ajudar a retomar e realizar sonhos esquecidos.

À querida Sâmara, minha auxiliar incansável na coleta de dados.

À Tânia Ruiz, por me mostrar a "luz no fim do túnel", e me lembrar da importância do contexto comunitário no pensamento científico.

Ao José Eduardo Corrente por me mostrar a lógica dos resultados.

Ao Dr. Marcello Fabiano de Franco pelo seu exemplo profissional, amizade e visão científica.

Ao Dr. Roberto Pinto Paes pela grande generosidade e divisão de conhecimentos.

À Dra. Denise Fecchio, pelo carinho, apoio e dedicação a Pós Graduação.

À Daisy Maria Fávero Salvadori, pelo carinho, atenção e apoio.

À minha amiga Maria Luisa (Isa) pelo ânimo e motivação em todas as horas.

À Dra. Rosa Marlene Viero, chefe do Departamento de Patologia, pelo seu exemplo de serenidade e confiança.

Aos colegas da pós-graduação pelo compartilhar das lições aprendidas, em especial a Carla, Daniel e Patrícia.

Muito obrigada

Citação

Todas as ações humanas dependem da motivação que a informam. Quando um ensinamento é dado, tanto a pessoa que o está dando, quanto aquelas que estão recebendo, devem primeiramente desenvolver uma motivação correta. Esta motivação deveria ser o ALTRUIÍSMO.

Sua Santidade Dalai Lama

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
1.1 Conceito	15
1.2 Classificação	16
1.3 Epidemiologia e Patogenia	19
1.4 Subgrupos	23
1.5 Apoptose	25
1.6 p53	28
1.7 Survivina	30
Tabela 1. Classificação dos tumores hemopoiéticos e tecidos linfóides - OMS	32
Referências Bibliográficas	36
ABSTRACT	47
RESUMO	49
INTRODUÇÃO	51
OBJETIVO	55
CASUÍSTICA E MÉTODOS	56
RESULTADOS	63
DISCUSSÃO	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

Revisão Bibliográfica

1.1 Conceito

Linfoma é uma neoplasia maligna do tecido linfóide, reconhecida desde 1832, quando Thomas Hodgkin descreve os sinais clínicos e macroscópicos da *disorders of absorbent glands* [1]. Na pequena série de sete casos descrita pelo autor constatou-se que dois casos eram de tumores linfóides que diferiam da Doença de Hodgkin. Ficou evidente que esses tumores formavam um grupo amplo e heterogêneo que hoje são chamados de Linfomas não Hodgkin (LNH), para se distinguir do linfoma original de Hodgkin (LH) [2]. Em 1863, Rudolf Virchow [3] usou o termo Linfossarcoma para distinguir adenopatias progressivas associadas à esplenomegalia. Em 1871, Bilroth se utiliza, pela primeira vez, do termo Linfoma Maligno e reconhece duas entidades diferentes: LH e LNH. Devido aos múltiplos aspectos clínicos e histológicos observados, desde 1934, mais de 25 classificações de linfomas foram descritas [4].

1.2 Classificação

Em 1956, Rappaport [5] formula a primeira classificação dos LNH com relevância clínica. Divide os linfomas de acordo com a sua composição (pequenas e grandes células) e seu padrão de crescimento (nodular e difuso). Em 1974, surge a Classificação de Kiel, que revoluciona o entendimento da patogênese das doenças linfoproliferativas [6,7]. Tal classificação se baseia nos aspectos morfológicos e imunofenotípicos de células neoplásicas de cada grupo, dividindo os LNH em originários de linfócitos B e linfócitos T, comparando as células neoplásicas com a sua contra partida não neoplásica. Além disso, leva em consideração as características citológicas, subdividindo os linfomas em baixo e alto grau. A classificação de Kiel tem uma base biológica adequada, podendo ser atualizada facilmente e, assim, mantendo sua relevância clínica [4].

Apesar do avanço diagnóstico representado por tal classificação, nos Estados Unidos da América (EUA) não houve aceitação na rotina clínica. Sendo assim, várias outras classificações foram surgindo na América, e o diálogo entre patologistas e clínicos passou a ser dificultado pela linguagem diversa [4,8].

Em 1982, o Instituto Nacional do Câncer do EUA formula a Classificação Working Formulation, para LNH, na tentativa de unificar a

linguagem entre clínicos e patologistas. Esta classificação se baseava no aspecto histopatológico dos linfomas e no grau de agressividade clínica, sub dividindo-os em três graus: alto, intermediário e baixo [9]. Esta classificação se utiliza do aspecto morfológico para definir termos imprecisos e a evolução clínica pós-quimioterapia para definição dos graus de agressividade. No entanto, não conseguiu incorporar a expansão rápida da imunofenotipagem a fim de assegurar maior confiança por parte dos patologistas [4, 10].

A partir de 1970, as técnicas diagnósticas continuaram a se desenvolver e novas entidades de linfomas foram descritas, surgindo à necessidade de incorporá-las dentro de uma classificação maleável. A imunohistoquímica, por exemplo, passa a permitir que a linhagem celular dos linfomas seja definida em material fixada em formalina e parafinada, bem como propriedades funcionais e fatores prognósticos associados à base genética [11].

Em 1994, o Grupo Internacional de Estudos de Linfomas formula a Classificação REAL [12] baseada em quatro características: a morfologia, imunofenotipagem, aspectos genotípicos e aspectos clínicos das neoplásias. A partir deste momento, os linfomas passam a ser caracterizados como entidades clínicas individuais, a depender de suas características morfológicas/clínicas e genofenotípicas. Em 1995, a

Sociedade Americana de Hemopatologia formula a Classificação da Organização Mundial de Saúde [13], baseada na classificação REAL, incluindo agora, as neoplasias de linhagem mielóide e histiocitária, e redefinindo entidades [14] ditas provisórias na classificação REAL - Tabela 1 [13]. De acordo com esta classificação, o Linfoma de Grandes células B Difuso (LGCBD) foi subdivido em três entidades clínicas/patológicas distintas: Linfomas de Grandes células B do Mediastino [15], Linfoma de Grandes células B Intravascular e Linfoma Primário de Efusão. Foi ainda, dividido em cinco variantes morfológicas: Centroblastico, Imunoblastico, rico em histiócitos/células T, Anaplásico e variantes raras como Plasmablastico [16] e LGCBD com expressão de proteína Kinase (ALK) [17].

1.3 Epidemiologia e Patogenia

Os linfomas de células B perfazem cerca de 90% das neoplasias linfóides em todo mundo. Possuem uma distribuição mundial variada, sendo mais comuns em países desenvolvidos como Estados Unidos, Austrália, Nova Zelândia e países da Europa Ocidental, chegando a uma incidência anual de 15/100.000 habitantes, enquanto na Ásia a incidência é de 1,2/100.000 habitantes por ano [14]. A frequência da neoplasia linfóide depende da idade, com incidência maior em homens do que nas mulheres, 1,5 e 3,5:1, respectivamente [10].

A incidência dos LNH tem duplicado nas duas últimas décadas nos Estados Unidos e em outros países ocidentais. Este fato pode ter como causas: o aumento da sobrevivência dos pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e sua associação com LNH, mudanças na classificação, maior número de publicações relatando a doença, difundindo a entidade. A elucidação de sua patogenia, e fatores etiológicos, é crítica para a prevenção desta doença [18].

Fisher e col. sugerem que fatores que produzem estimulação antigênica crônica ou imunossupressão podem provocar um meio fértil para o aparecimento da doença [18,19]. Assim, uma maior incidência de linfomas tem sido observada em pacientes com doenças auto-

imunes, recipientes de transplantes, pacientes submetidas a irradiações ultravioletas ou com imunodeficiências primárias ou secundárias. Vários outros patógenos como: vírus Epstein Barr, vírus da imunodeficiência humana, vírus-1 linfotrópico de células T, *Helicobacter pylori*, vírus da hepatite C e atualmente o *transfusion transmitted virus* (TTV) [20], têm sido implicados na promoção do crescimento tumoral por mecanismos ainda não bem definidos. Outros fatores exógenos envolvidos na linfoma gênese são: a exposição a agentes químicos como agrotóxicos, tintas de cabelo, transfusões sanguíneas e imunizações - vacina anti tetânica e anti pertussis [21].

O Linfoma de Grande Células B Difuso (LGCBD) é o subtipo mais comum dos LNH, representando cerca de 40% destes. Assim como outros tipos de linfoma B, podem ocorrer em qualquer idade, mas costuma ser uma neoplasia da vida adulta e da velhice [19].

O LGCBD é uma entidade que cursa com a proliferação difusa e clonal de células B com núcleos grandes que excedem o tamanho do núcleo de um histiócito normal, com aspecto morfológico de um centroblasto ou imunoblasto (grandes células não clivadas e variantes).

Cerca de 40% dos LGCBD provêm da transformação de linfomas de baixo grau ou grau intermediário com fenótipo B (Linfoma Folicular, Leucemia Linfocítica Crônica de Células B Maduras/Linfoma

Linfocítico, Linfoma Linfoplasmocitóide, Linfoma de Células B do Tecido Linfóide Associado à Mucosa, LH Predominância Linfocitária forma nodular [22]. Tais linfomas são denominados secundários e os chamados “de novo”, aparecem como entidades primárias [23]. A via mais comum de transformação para LGCBD provem do Linfoma Folicular.

Dentre os mecanismos patológicos que podem explicar o aparecimento dos LGCBD, encontram-se processos complexos de lesões que acometem o DNA, sendo estes: ativação do proto oncogenes e a desregulação de genes supressores desregulando o ciclo celular e acometendo a apoptose [24]. Na maioria dos casos de LGCBD, os rearranjos nos genes de cadeia pesada de imunoglobulinas estão alterados por mutação somática em regiões variáveis (Vh) [25]. A translocação do Bcl-2, isto é a t(14,18), é uma marca dos Linfomas Foliculares, pode ser encontrada em 20-30% dos LGCBD [26,27,28,29]. O produto desta translocação, em altas quantidades, bloqueia a apoptose celular. Este marcador é encontrado nos casos de LGCBD secundários, ou seja, provenientes dos Linfomas Foliculares. Acima de 30% dos casos mostram anormalidades da região 3q27, região que envolve o proto oncogene Bcl-6 [23]. O 3q27 regula a maturação da célula B do centro folicular, essa anomalia está ligada ao LGCBD “de novo” extra nodal.

Os sítios acometidos pelos LGCBD são nodais ou extra nodais [30], sendo os primeiros os mais freqüentes ocorrendo como massa isolada na região cervical, axilar, inguinal ou retro peritoneal [31]. Esta neoplasia cresce rapidamente e se apresenta como grandes massas, raramente com medula óssea infiltrada na ausência de adenopatia. Cerca de 30% dos pacientes possuem sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso e adinamia). Um número pequeno de pacientes possui hipergamaglobulinemia, que pode ser mono ou policlonal [31].

1.4 Subgrupos

Muitos estudos atuais com DNA *microarrays* vêm tentando identificar subtipos de LGCBD através de suas expressões moleculares e tentando explicar vias diferentes de origem. [23].

Estes estudos tentam entender porque o LGCBD é uma entidade anátomo-clínica tão agressiva e que se caracteriza por sua ampla heterogeneidade clínica e morfológica subdividindo os LGCBD em dois grandes subgrupos, segundo seu perfil gênico [27]: originado de Células do Centro Germinativo *like*, composto por células que expressam genes característicos do centro germinativo normal e associado a um prognóstico clínico melhor e células B *like* ativada, composta por células B sanguíneas ativadas e associada a um prognóstico pior. Entretanto, heterogeneidade molecular existe em cada subgrupo. Um pequeno número de casos são considerados inclassificáveis e não expressam alterações gênicas nem do grupo 1 e nem do grupo 2, são chamados tipo 3. No grupo 1, células do centro germinativo *like*, observou-se a expressão dos genes: Bcl-6, Bcl-7a, Bcl-2 translocado, marcadores CD10 e CD38, fator nuclear A-myb e a proteína glicosilase-8 de reparação do DNA e o Bcl-2 detectado por técnicas de biologia molecular em todos os casos do grupo 1. O grupo 2, células B *like* ativada se caracteriza por: IRF4, gene ligado ao locus de

imunoglobulina e que pode ter uma função transitória durante a ativação do linfócito normal e seu encontro com o antígeno; FLIP, que pode mediar a apoptose e é mediado pelo Fas e outros receptores de morte celular; hiper expressão do Bcl-2 mRNA, que não se correlaciona com o Bcl-2 translocado. Salientamos que há ausência total do Bcl-2 translocado neste segundo grupo, demonstrando um aspecto patogênico diferente do grupo 1 [23]. Tipo 3 não expressa nenhum dos dois grupos de genes em alto nível, parecendo ser um subgrupo que consiste de mais de um tipo de LGCBD [32].

Estudos atuais demonstram que o Linfoma de Grandes Células B Tímico, também possui aspectos moleculares próprios que o definem como entidade na intersecção com o LH [33], Jaffe e col. definiram em 2005 o Linfoma da Zona Cinzenta do Mediastino e outros subgrupos de LGCBD ainda estão sendo definidos na tentativa de traçar perspectivas prognósticas e terapêuticas [34].

1.5 Apoptose

A apoptose celular é um dos principais fenômenos envolvidos na linfoma gênese [35]. É definida como mecanismo de morte celular programada e ordenada, também chamado de “suicídio celular”. Envolve caminhos sinalizadores e micro ambiente super especializados. É um fenômeno essencial para esculpir o organismo durante o período embrionário e durante o crescimento fetal, removendo estruturas desnecessárias que possam prejudicar a plasticidade de tecidos especializados. Nos indivíduos adultos, a apoptose mantém a homeostase de diferentes tecidos por regular o equilíbrio entre proliferação e morte celular [36].

Diferente do mecanismo de morte celular desordenado, chamado de necrose celular, o processo de apoptose ocorre em diversas fases como: iniciação, execução e degradação celular [24].

A iniciação ocorre por múltiplos fatores indutores: perda dos fatores tróficos de crescimento, aumento de íons cálcio, radicais livres, vírus e radiação além de quimioterapia e radioterapia [37].

Os caminhos clássicos da iniciação da via apoptótica são:

1) ativação dos receptores especializados, como as citocinas, fator de

necrose tumoral, FasL e Trail (FNT-ligante relacionado a indução da apoptose);

2) via mitocondrial, que por ser de origem bacteriana, justifica-se sua importância na evolução, indução e regulação da apoptose. A indução da apoptose por esta via pode ocorrer por alteração do transporte de elétrons (ceramidas), fosforilação oxidativa e produção de ATP e liberação de proteínas (citocromo c) que ativa a cascata das caspases [38]. Durante a apoptose a membrana interna da mitocôndria se colapsa devido a liberação de íons da matriz mitocondrial. Há uma alteração da cadeia respiratória e uma hiper-osmolaridade da matriz que se expande rompendo a membrana externa da mitocôndria e liberando no citosol proteínas ativadores da caspases [38];

3) via do DNA, do qual participa o p53 [39];

4) via da perforina-granzina B com ativação direta das pró caspases ;

5) e a via do cálcio, no qual o aumento do cálcio no citosol ativaria as caspases e endonucleases, podendo ativar ainda a transcrição do gene FasL [24].

A fase da execução, começa quando as caspases, que são cisteinaproteases, quebram proteínas que apresentam ácido aspártico.

Na fase de degradação celular as caspases atuam sobre si mesmas, além de degradarem diversos tipos de proteínas: citoqueratinas, actinas, catenina e proteínas inibidoras da apoptose como o Bcl-2, e no próprio DNA, destruindo a organização da cromatina e a sobrevivência celular [24].

Uma família especial, com capacidade de inibir as caspases é conhecida como Proteínas Inibidoras da Apoptose (IAP) [39]. Estas foram identificadas primariamente nos baculovirus e apresentam uma unidade de anel de zinco que se relaciona com o DNA. Os genes IAP humanos são: XIAP, HIAP-1 e 2, e a Survivina [40]. As IAP inibem as caspases ao promoverem uma interação do complexo IAP-caspases. A partir daí ocorre liberação das proteínas mitocondriais, com a permeabilidade da membrana alterada, e ligação das IAP e conseqüente promoção da inibição das caspases [37].

1.6 p53

O gene supressor tumoral p53 encontra-se situado no braço curto do cromossomo 17 (região p13.1), transcrevendo a proteína nuclear de 53 kilodaltons, denominada proteína 53 (p53). O termo “guardião do genoma” atribuído a esta proteína é decorrente da sua função de monitoramento da integridade do genoma, impedindo a proliferação de células com DNA mutado [39]. A proteína p53 quando acumulada no núcleo celular inibe o ciclo mitótico no início da fase G1 e ativa a transcrição de genes de reparo, impedindo a propagação do erro genético para as células filhas [41]. No entanto, se o reparo do DNA não for efetuado de forma satisfatória, a proteína p53 dispara o mecanismo de apoptose. A proteína pode perder a sua função quando o gene sofre: mutação pontual, deleção gênica e por inserção de novos nucleotídios na sequência do DNA. Quando alterada, se acumula no núcleo celular, sendo facilmente visualizada por técnicas de imunohistoquímica e perde a capacidade de efetuar a parada do ciclo celular e de disparar a apoptose [42]. Ocorre então a proliferação de células clonais com instabilidade genética e transformação neoplásica [42].

O gene p53 mutado pode estar associado ao LGCBD [25,43] indicando um pior prognóstico nos estudos de Leroy e col. [44].

Ichikawa e col. [45] observaram alta associação entre a presença da p53 e pacientes com estágio 4 nos linfomas de células B. Piris e col. [46] concluíram que a p53 tem forte associação com linfomas não Hodgkin de alto grau. Porém, Kramer e col. demonstraram que a p53 se associava somente a carga tumoral e não deveria ser interpretado como fator de risco independente para previsão de remissão completa e menor sobrevida [47]. Portanto, até o momento não há na literatura informações levando a um consenso sobre o significado da p53 nos LGCBD, dando abertura para novos estudos em diferentes populações [48].

1.7 Survivina

Ao encontro com as atuais perspectivas foi descrita a proteína Survivina, com 16.5 kDA expressa durante a fase G2/M, localizada nos microtubulos fusos mitóticos, região requerida para a inibição da apoptose [49], e reconhecida como membro da família gênica inibidora da apoptose (IAP) [49]. Tal proteína teria uma ação supressora da morte programada da célula e na regulação da divisão celular [50]. A Survivina esta presente durante o desenvolvimento normal dos tecidos fetais, mas indetectável nos diferentes tecidos adultos com exceção do timo, testículo, placenta, progenitores hemopoiéticos e de células endoteliais [51]. A Survivina está expressa de maneira aberrante em muitos cânceres epiteliais e de origem hemopoiética [52,53]. Nas neoplasias epiteliais a localização da imuno expressão da Survivina a torna alvo de diferentes estudos, como no adenocarcinoma de estômago, cólon, pulmão e próstata [49,54,55,56,57,58,59,60,61], impondo um prognóstico mais agressivo quando sua expressão é citoplasmática. Artigos recentes apontam a Survivina como alvo do NF- κ B ativado [62], distinguindo dois grupos de linfomas não Hodgkin: os de baixo e alto grau de agressividade, fato este já apontado por Ambrosini e col. [53]. No linfoma de células do manto, a expressão da Survivina é nuclear, e se correlaciona com o índice de

proliferação celular alto indicando pior prognóstico [63]. No Linfoma de Grandes Células Anaplásico, não se correlaciona com a expressão da ALK e determina menor sobrevida [64].

Nos LGCBD, há estudos que apontam somente o significado de sua expressão citoplasmática determinando um subgrupo de pior prognóstico [65]. Os estudos da expressão da Survivina nos LGCBD vêm complementar os achados moleculares, que tentam agrupar tal entidade em subgrupos de baixo e alto risco levando ao melhor entendimento biológico e a resposta terapêutica adequada [66,67,68]. A Survivina tem sido apontada, ainda, como possível alvo terapêutico no câncer [32], uma vez compreendido seu mecanismo de ação e suas bases moleculares [69]. As estratégias terapêuticas devem envolver diferentes mecanismos como: imunoterapia, quando da geração de um antígeno específico para células T citolíticas contra a Survivina, daria origem a uma vacina; produção de antagonistas da Survivina, incluindo *anti-sense*, ribozimas e expressão de domínios negativos mutantes, ou seja, ativação de indutores da apoptose, promovendo o estímulo da morte celular e inibição do crescimento tumoral [70]. Não há na literatura até a atualidade, estudos que correlacionem à expressão da Survivina com a da p53 nos LGCBD. A associação destes dois marcadores com os fatores prognósticos clássicos deixa uma lacuna para novos estudos.

Tabela 1. CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES HEMOPOIÉTICOS E TECIDOS LINFÓIDES - OMS

(Jaffe, E., S.; Harris, N., L. et al. *Pathology and Genetic of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*, 2001)

I-Doenças Mieloproliferativas Crônicas

- Leucemia Mieloide Crônica
- Leucemia Neutrofílica Crônica
- Leucemia Eosinofilia Crônica
- Policitemia Vera
- Mielofibrose Idiopática Crônica
- Trombocitemia Essencial
- Doença mieloproliferativa Crônica inclassificada

II- Doenças Mieloproliferativas/Mielodislásica

- Leucemia Mielomocítica Crônica
- Leucemia Mielóide Crônica Atípica
- Leucemia Mielomonocítica Juvenil
- Doença Mieloproliferativa/Mielodislásica, inclassificável

III- Síndromes Mielodislásicas

- Anemia refratária
- Anemia refrataria com sideroblastos em anel
- Citopenia Refrataria com displasia de multilinhagem
- Anemia refrataria com excesso de blastos
- Síndrome Mielodislásica associada com deleção isolada do cromossomo 5q anormal
- Síndrome Mielodislásica, inclassificável

IV- Leucemias Mielóides Agudas

- Leucemias Mielóides Agudas com anormalidades citogenéticas recorrentes

V- Leucemia Mielóide Aguda com Displasia de Multilinhagem

- Com mielodislasia primária
- Sem mielodislasia primária

(continua)

Tabela 1. CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES HEMOPOIÉTICOS E TECIDOS LINFÓIDES - OMS.

(Jaffe, E., S.; Harris, N., L. et al. *Pathology and Genetic of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues*, 2001) – continuação

VI- Leucemia Mielóide Aguda e Síndrome mielodisplásica, correlacionada a terapia

- Agentes alquilantes
- Relacionadas a inibidores da topoisomerase II

VII- Leucemia Mielóide não categorizadas

- Leucemia Mielóide Aguda minimante diferenciada
- Leucemia Mielóide Aguda sem maturação
- Leucemia Mielóide Aguda com maturação
- Leucemia Mielomocítica Aguda
- Leucemia monocítica e monoblástica Aguda
- Leucemia Eritróide Aguda
- Leucemia megacarioblastica Aguda
- Leucemia Basofílica Aguda
- Pan Mielose Aguda com Mielofibrose
- Sarcoma Mielóide

VIII- Leucemia Aguda de Linhagem Ambígua**IX- Neoplasias de Linfócitos B****IX-1. Neoplasias de Linfócitos B precursores**

- Linfoma/Leucemia de precursores B linfoblásticos

IX-2. Neoplasias de Linfócitos B maduros

- Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico
- Leucemia Pró Linfocítica de Linfócitos B
- Linfoma Linfoplasmacítico
- Linfoma da zona marginal Esplênico
- Tricoleucemia
- Mieloma
- Plasmocitoma Solitário do osso
- Plasmocitoma extra ósseo
- Linfoma de linfócitos B extranodal da zona marginal de tecidos linfóides associados a mucosa (MALT)
- Linfoma de Linfócitos B da zona marginal nodal
- Linfoma Folicular

(continua)

Tabela 1. CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES HEMOPOIÉTICOS E TECIDOS LINFÓIDES-OMS

(Jaffe, E., S.; Harris, N., L. et al. *Pathology and Genetic of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*,2001) (continuação)

- Linfoma de células do Manto
- Linfoma de Grandes células do B difuso
- Linfoma de Grandes células do B tímico (mediastino)
- Linfoma de Grandes células do B intravascular
- Linfoma primário Efusão
- Leucemia/linfoma Burkitt

IX-3. Proliferação de Células B de potencial de malignidade incerta

- Granulomatose Linfomatóide
- Doença Linfoproliferativa pós transplante, polimorfica.

X- NEOPLASIAS DE LINFÓCITOS NK E LINFÓCITOS T**X-1. Neoplasias de células T precursoras**

- Linfoma/Leucemia Linfoblastica de precursores T
- Linfoma de células NK blástica

X-2. Neoplasias de Células T e NK maduras

- Leucemia Pro linfocítica de células T
- Leucemia de Linfócitos Grandes T granulares
- Leucemia de células NK agressiva
- Linfoma/leucemia de células T do Adulto
- Linfoma de células T, NK extranodal, tipo nasal
- Linfoma de células T tipo enteropatia
- Linfoma de células T hepatoesplênico
- Linfoma de células T paniculite like do sub cutâneo
- Míose Fungóide
- Síndrome de Sezary
- Linfoma de Grandes células Anaplasico primário da pele
- Linfoma de células T angioimunoblástico
- Linfoma de Grandes células Anaplasico

X-3. Proliferação de células T de pontencial de malignidade incerta

- Papulose Linfomatóide

(continua)

Tabela 1. CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES HEMOPOIÉTICOS E TECIDOS LINFÓIDES-OMS

(Jaffe, E., S.; Harris, N., L. et al. *Pathology and Genetic of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*,2001) (continuação)

XI- LINFOMA HODGKIN

- Linfoma Hodgkin predominância linfocitária nodular
- Linfoma de Hodgkin Clássico
- Linfoma de Hodgkin Clássico - esclerose nodular
- Linfoma de Hodgkin Clássico - rico em linfócito
- Linfoma de Hodgkin Clássico - celularidade mista
- Linfoma de Hodgkin Clássico - depleção linfocitário

XII- NEOPLASIAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS E HISTIOCITARIAS**XII-1. Neoplasias de macrófagos/histócitos**

- Sarcoma Histiocítico

XII-2. Neoplasias de macrófagos/histócitos.

- Histiocitose de células de Langerhans
- Sarcoma de células de Langerhans
- Sarcoma/Tumor de células dendríticas interdigitantes
- Tumor/ Sarcoma de células dendríticas foliculares
- Sarcoma de células dendríticas não especificados

XIII- MASTOCITOSE

- Mastocitose cutânea
 - Mastocitose sistêmica indolente
 - Mastocitose sistêmica clonal/não clonal
 - Mastocitose sistêmica agressiva
 - Leucemia de mastócitos
 - Sarcoma de mastócitos
 - Mastocitoma extra cutâneo
-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hodgkin, T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med-Chir Trans*, 1832, v.17, p.68-114.
 2. Wilks, S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or, Hodgkin's disease). With remarks. *Guy's Hospital Report*, 1865, v.11, p.56-67.
 3. Virchow, R. Die krankhaften Geschwülste. Dreißig Vorslesungen, gehalten während des Wintersemesters, 1862-1863.
 4. Isaacson, P. G. The current status of lymphoma classification. *British Journal Haematology*, 2000, v.109, n.3, p.466-476.
 5. Rappaport, H.; Winter, W. J.; Hicks, E. B. Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer*, 1956, v.9, p.792-821.
 6. Lennert, K.; Feller, A. C. *Histopathology of Non-Hodgkin Lymphomas*, 2nd ed. German: Springer-Verlag, 1981, p.312.
 7. Hoerni, B. Malignant lymphoma: one name many diseases. *Critical Review Hematology*, 2000, v.35, n.1, p.1
 8. Aisenberg, A. C. Historical review of lymphoma. *British Journal Haematology*, 2000, v.109, n.3, p.466-476.
-

9. Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*, 1982, v.49, p.2112-2135.
 10. Hsu, S-M.; Raine, L.; Fanger, H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *Journal Histochemistry Cytochemistry*, 1981, v.29, p.577-580.
 11. Rosenberg, S. Classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 1994, v.84, n.5, p.1359-1360.
 12. Harris, N. L.; Jaffe, E. S.; Stein, H.; Banks, P. M.; Chan, J. K.; Cleary, M. L. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994, v.84, p.1361-1392.
 13. Jaffe, E.S.; Harris, N.L.; Stein, H.; Vardiman, J. W. editors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 1st ed. France: World Health Organization Classification of Tumours IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2001, p.350.
 14. Isaacson, P. G.; Wright, D. H. Malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B cell lymphoma. *Cancer*, 1978, v.52, p.1410-1416.
 15. Andreopoulou, E.; Pectasides, D.; Dimopoulos, M. A.; Nikolaidis, C.; Fountzilas, G.; Valsami, S. et al. Primary mediastinal large B cell
-

- lymphoma: clinical study of a distinct clinical entity and treatment outcome in 20 patients: review of the literature. *American Journal Clinical Oncology*, 2004, v.27, n.3, p.312-316.
16. Colombo, L.; Loong, F.; Rives, S.; Pittaluga, S.; Martinez, A.; Lopez-Guillermo, A. et al. Diffuse large B cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *American Journal Pathology*, 2004, v.28, n.6, p.736-747.
17. Paulli, M.; Bert, E.; Rosso, R.; Boveri, E.; Kindl, S.; Klersy, C. et al. CD20/Ki-1 positive lymphoproliferative disorders of the skin. Clinicopathological correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the EORTC cutaneous lymphoma project group. *Journal Clinical Oncology*, 1996, v.13, p.1343.
18. Fischer, S. G.; Fischer, R. I. The epidemiology of non-Hodgkin Lymphomas-Review. *Oncogene*, 2004, v.23, n.38, p.6565-6534.
19. Fisher, R. I. Diffuse large cell lymphoma. *Annals Oncology*, 2000, v.11, s.1, p.s29-s33.
20. Jelcic, I.; Hotz-Wagenblatt, A. Hunziker, A.; zur Hausen, H.; de Villiers, E-M. Isolation of multiple TT virus genotypes from spleen biopsy tissues from a Hodgkin disease patient: genome reorganization and diversity in the hypervariable region. *Journal Virology*, 2004, v.78, n.14, p.7498-74507.
-

21. Becker, N.; Deeg, E.; Nieters, A. Population- based study of lymphoma in Germany: rationale, study design and first results. *Leukemia Research*, 2004, v.28, n.7, p.713-724.
 22. Muller-Hermelink, H. K. Zettl, A.; Pfeifer, W.; Ott, G. Pathology of lymphoma progression. *Histopathology*, 2001, v.38, n.4, p.285-306.
 23. Alizadeh, A. A.; Elsen, M. B.; Davis, R. E.; Ma, C.; Lossos, I. S., Rosenwald, A. et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 2000, v.403, n.3, p.503-511.
 24. Colleoni, G. W. *Biologia molecular das doenças linfoproliferativas – Importância no diagnostico, classificação e prognostico*. Curso na Escola Paulista de Medicina, Departamento Clinica Médica, Disciplina Hematologia, 2002.
 25. Lossos, I. S.; Okada, C. Y.; Tibshriani, R.; Warnke, R.; Vose, J. M.; Greiner, T. C. et al. Molecular analysis of immunoglobulin genes in diffuse large B cell lymphomas. *Blood*, 2000, v.95, n.5, p.1797-1803.
 26. Garcia-Sanz, R.; Montero, M. V.; Diaz, M. G.; Santos, M. dC. C.; Echevarria, A. B.; Corral, T. F. et al. Detection of single and associated lesions of the Bcl-1, Bcl2, Bcl6, c-myc, p53 and p16 genes in B cell non Hodgkin lymphomas: value of molecular
-

- analyses for a better assignment of the histologic subtype. *Haematologica*, 1998, v.83, p.209-216.
27. Gascoyne, R. D.; Adomat, S. A.; Krajewski, S.; Krajewska, M.; Horsman, D. E.; Tolcher, A. W. et al. Prognostic significance of Bcl2 protein expression and Bcl2 gene rearrangement in diffuse aggressive non Hodgkin lymphoma. *Blood*, 1997, v.90, n.1, p.244-251.
28. Hsi, E. D.; Mirza, I.; Lozanski, G.; Hill, J.; Pohlman, B.; Karafa, M. T. et al. A clinicopathologic evaluation of follicular lymphoma grade 3A versus grade 3B reveals no survival differences. *Archives Pathology Laboratory Medicine*, 2004, v.128, n.8, p.863-868.
29. King, E. B.; Chen, C.; locker, J.; Kant, J.; Okuyama, K.; Falini, B. et al. Immunophenotypic and genotypic markers of follicular center cell neoplasia in diffuse large B cell lymphomas. *Modern Pathology*, 2000, v.13, n.11, p.1219-1231.
30. Isaacson, P. G.; Norton, A. J. Malignant lymphoma of the gastrointestinal tract. *Extranodal lymphomas*. Churchill Livingstone, 1998.
31. McKenna, W. G. *Clinical Oncology*, 3rd ed. EUA: Elsevier Churchill Livingstone, 2004, p.3204.
32. Rosenwald, A.; Wright, G.; Chan, W. C.; Connors, J. M.; Campo, E.; Fisher, R. I. et al. The use of molecular profiling to predict survival
-

- after chemotherapy for diffuse large B cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 2002, v.346, n.25, p.1937-1949.
33. Calvo, K. R.; Traverse-Glehen, A. Pittaluga, S.; Jaffe, E. S. Molecular profiling provides evidence of primary mediastinal large B cell lymphoma as a distinct entity related to classic Hodgkin lymphoma: implications for mediastinal gray zone lymphomas as an intermediate form of b- cell lymphoma. *Advances Anatomic Pathology*, 2004, v.11, n.5, p.227-238.
34. Traverse-Glehen, A.; Pittaluga, S.; Gaulard, P.; Sorbara, L.; Alonso, M. A.; Raffeld, M. et al. Mediastinal Grey Zone Lymphoma: The missing link between classical Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B cell lymphoma. *American Journal Surgical Pathology*, 2005, v.29, n.11, p.1411-1421.
35. Kiechle, F. L.; Zhang, X. Apoptosis: biochemical aspects and chemical implications. *Clinica Chimica Acta*, 2002, v.326, p.27-45.
36. Patologia em hipertexto [Internet]. Belo Horizonte, MG: Universidade Federal de Minas Gerais; 2000 [citado em 2004, outubro 11]; disponível aqui: <http://www.icb.ufmg.br/~pat/apopt.htm>
37. Gewies, A.; Introduction to apoptosis. *ApoReview*, 2003, p.1-26. Available: <http://www.celldeath.de/encyclo/aporev/apointro.pdf> via the Internet. Accessed 2003 Oct 9.
-

38. Schimmer, A. D. Inhibitor of apoptosis proteins: Translating basic knowledge into clinical practice. *Cancer Research*, 2004, v.64, p.7183-7190.
39. Verdecia, A. M.; Huang, H-K.; Dutil, E.; Kaiser, D. A.; Hunter, T.; Noel, J. P. Structure of the human anti apoptotic protein survivin reveals a dimeric arrangement. *Nature*, 2000, v.7, n.7, p. 602-608.
40. Cavalcanti Jr., G. B.; Klumb, C. E.; Maia, R. C. p53 e as hemopatias malignas. *Revista Brasileira Cancerologia*, 2002, v.43, n.3, p.419-427.
41. May, P. May E. p53 et cancer. *Pathologie Biologie*, 1995, v.43, n.3, p.165-173.
42. Morgan, S. E.; Kastan, M. B. p53 and ATM: cell cycle, cell death and cancer. *Advanced Cancer Research*, 1997, v.18, n.2, p.148-155.
43. Moller, M. B.; Kania, P. W.; Ino, Y. ; Gerdes, A-M.; Nielsen, O.; Louis, D. N. et al. Frequent disruption of the RB1 pathway in diffuse large B cell lymphoma: prognostic significance of E2F-1 and p 16. *Leukemia*, v.14, p.898-904, 2000.
44. Leroy, K.; Haioun, C.; Lepage, E.; Berger, F.; Labouyrie, E.; Meignin, V. et al. P53 gene mutations are associated with poor survival in low and low-immediate risk diffuse large B-cell lymphomas. *Annals Oncology*, 2002, v. 13, p. 1108-1115.
-

45. Ichikawa, A.; Hotta, T.; Takagi, N.; Tsukita, K.; Kinoshita, T.; Nagai, H. et al. Mutations of P53 gene and their relation to disease progression in B-cell lymphoma. *Blood*, 1992, v.79, p.2701-2717.
46. Piris, M. A.; Pezella, F.; Martinez-Montero, J. C.; Orradre, J. L.; Villudendas, R.; Sanchez-Beato, M. et al. p53 and bcl-2 expression in high-grade B-cell lymphomas: correlation with survival time. *British Journal Cancer*, 1994, v.69, p.337-341.
47. Kramer, M. H.; Hermans, J.; Parker, J.; Krol, A. D.; Kluin-Nelemans, J. C.; Haak, H. L. et al. Clinical significance of bcl-2 and p53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. *Journal Clinical Oncology*, 1996, v.14, p.2131-2138.
48. Sohn, S. K.; Jung, J. T.; Kim, D. H.; Kim, J. G.; Kwak, E. K.; Park, T. I. et al. Prognostic significance of bcl-2, bax, and p53 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *American Journal Hematology*, 2005, v.73, p.101-107.
49. Monzo, M.; Rosell, R.; Felip, E.; Astudillo, J.; Sanchez, J. J.; Maestre, J. et al. A novel anti apoptosis gene: Re expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in no small cell lung cancer. *Journal Clinical Oncology*, 1999, v.17, n.7, p.2100-2104.
50. Johnson, M. E.; Howerth, E. W. Survivin: A bifunctional inhibitor of apoptosis protein. *Veterinary Pathology*, 2004, v.41, p.599-607.
-

51. Reed, J. C. The survivin saga goes *in vivo*. *Journal Clinical Investigation*, 2001, v.108, p.965-969.
52. Emens, L. A. Survivin' Cancer. *Cancer Biology Therapy*, 2004, v.3, n.2, p.180-183.
53. Ambrosini, G.; Adida, C.; Altieri, D. C. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nature Medicine*, 1997, v.3, p.917-921.
54. Zhang, S.; Qiang, S. Y.; Yang, W. B.; Jiang, J. T.; Ji, Z. Z. Expression of survivin in different stages of carcinogenesis and progression of breast cancer. *Ai Zheng*, 2004, v.23, n.6, p.697-700.
55. Sharma, H.; Sen, S.; Mathur, M.; Bahadur, S.; Singh, N. Combined evaluation of expression of telomerase, survivin, and anti apoptotic Bcl2 family members in relation of differentiation and apoptosis in human head and neck cancers. *Head Neck*, 2004, v.26, n.8, p.733-740.
56. Pizem, J.; Cor, A. ; Gale, N. Survivin expression is a negative prognostic marker in laryngeal squamous cell carcinoma and is associated with p53 accumulation. *Histopathology*, 2004, v.45, n.2, p.180-186.
57. Lu, B.; Gonzalez, A.; Massion, P. P.; Shyr, Y.; Shaktour, B.; Carbone, D. P. et al. Nuclear survivin as a biomarker for non small cell lung cancer. *British Journal Cancer*, 2004, v.91, n.3, p.537-540.
-

58. Fields, A. C.; Cotsonis, G. Sexton, D.; Santoianni R.; Cohen C.
Survivin expression in hepatocellular carcinoma: correlation with proliferation, prognostic parameters, and outcome. *Modern Pathology*, 2004, v.11, p.1378-1385.
59. Schmidt, S.; Schag, K. ; Müller, M. R.; Weck, M. M.; Appel, S.; Kanz, L. et al. Survivin is shared tumor-associated antigen expressed in a broad variety of malignancies and recognized by specific cytotoxic T cells. *Blood*, 2003, v.102, n.2, p.571-576.
60. Ikeguchi, M.; Ueda, T.; Sakatani, T.; Hirooka, Y.; Kaibara, N.
Expression of survivin messenger RNA correlates with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Diagnostic Molecular Pathology*, 2002, v.11, n.1, p.33-40.
61. Frost, M.; Jarboe, E. A.; Orlicky, D.; Gianani, R; Thompson, L. C.; Enomoto, T. et al. Immunohistochemical localization of survivin in benign cervical mucosa, cervical dysplasia, and invasive squamous cell carcinoma. *American Journal Clinical Pathology*, 2002, v.117, n.5, p.738-744.
62. Tracey, L.; Pérez-Rosado, A.; Artiga, M. J.; Camacho, F. I.; Rodriguez, A.; Martinez, N. et al. Expression of the NF- κ B targets BCL2 and BIRC5/Survivin characterizes small B-cell and aggressive B-cell lymphomas, respectively. *Journal Pathology*, 2005, v.206, p.123-134.
-

63. Martinez, A.; Bellosillo, B.; Bosch, F.; Ferrer, A.; Marcé, S.; Villamar, N. et al. Nuclear survivin expression in mantle cell lymphoma is associated with cell proliferation and survival. *American Journal Pathology*, 2004, v.164, n.2 p.501-510.
64. Schlette, E. J.; Medeiros, L. J.; Goy, A.; Lai, R.; Rassidakis, G. Z.. Survivin expression predicts poorer prognosis in anaplastic large cell lymphoma. *Journal Clinical Oncology*, v. 22, n. 9, p.1682-1688, 2004.
65. Adida, C.; Haioun, C.; Gaulard, P.; Lepage, E.; Morel, P.; Briere, J. et al. Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2000, v.96, n.5, p.1921-1925.
66. de Graaf, A. O.; Han van Krieken, J.; Tönnissen, E.; Wissink, W.; van de Locht, L.; Overes, I. et al. Expression of C-IAP1, C-IAP2 and survivin discriminates different types of lymphoid malignancies. *British Journal Haematology*, 2005, v.130, p.852-859.
67. Rosenwald, A.; Staudt, L. M.; Chan, W. C.; Connors, J. M.; Campo, E.; Fisher, R. I. et al. Gene expression profiling of diffuse B cell Lymphoma. *Leukemia Lymphoma*, 2003, v.44, s.3, p.41-47.
68. Rosenwald, A.; Wright, G.; Chan, W. C.; Connors, J. M.; Campo, E.; Fisher, R. I. et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 2002, v.346, n.25, p.1937-1949.
-

69. Zaffaroni, N.; Pennati, M.; Daidone, M. G. Survivin as target for anticancer interventions. *J. Cell. Mol. Med.*, 2005, v.9, n.2, p.360-372.
70. Li, F. Survivin study: what is the next wave? *Journal Cellular Physiology*, 2003, v.197, p.8-29.
-

ABSTRACT

Background: Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) is a clinical and morphological entity defined in the REAL and WHO classifications as the most common type of non Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. The search for biological markers which help determine subgroups of patients with favorable evolution is constant. p53 is highly studied in association with the maintenance of cellular integrity under stress, while Survivin overexpression has received special attention in lymphoid malignancies.

Objective: Survivin and p53 immunoexpression were investigated retrospectively, using immunohistochemical techniques on DLBCL biopsies, in the search for the prognostic potential of these immunoexpressions. **Casuistic:** 75 patients with DLBCL, originating from the Oncohematology service, CEPON, SC, southern Brazil, were followed from 1997 to 2001. In this period, it is estimated that 90% of patients used this high complexity service, thus, the chosen sample serves as a populational survival study. **Results:** Survivin expression was observed in 44% of patients and p53 in 41%. Observations showed that Survivin positive patients did not enter in complete remission ($p < 0.0001$) and their survival was limited to 540 days. In p53 positive and negative cases, an equilibrated distribution was observed ($p > 0.05$). **Discussion:** Survivin immunoexpression predicted a lower survival, independent of any well

established prognostic factor. These results indicate the importance of the expression of signaling proteins as therapeutic targets in DLBCLs and as indicators of subgroups of patients who should receive the most current chemotherapeutic schemes in order to increase their chances of remission and survival.

Key words: Prognostics, Survivin, p53, Large B Cell Lymphoma, survival.

RESUMO

Histórico: Linfoma de Grandes Células B Difuso (LGCBD) é uma entidade clínica e morfológica, definida nas classificações REAL e OMS como tipo mais comum de linfoma não Hodgkin em adultos. A busca de marcadores biológicos que determinem subgrupos de pacientes com evolução favorável é incessante. A p53 é muito estudada em associação com a manutenção da integridade celular submetidas ao stress, enquanto a super expressão Survivina tem merecido atenção especial nas malignidades linfóides.

Objetivo: A imuno expressão da Survivina e da p53 foi investigada de maneira retrospectiva, utilizando imunohistoquímica nos biópsias de diagnóstico de LGCBD, buscando o potencial prognóstico destas imuno expressões. **Casuística:** 75 pacientes com LGCBD, oriunda do serviço de Onco Hematologia, CEPON, SC, sul do Brasil, foram acompanhados de 1997 á 2001. Estima-se que neste período mais de 90% dos pacientes utilizou este serviço de alta complexidade, portanto, a amostragem escolhida serve como um estudo de sobrevida populacional. **Resultados:** A expressão da Survivina foi observada em 44% dos pacientes e P53 em 41%. Observou-se que os pacientes Survivina positivos não entravam em remissão completa ($p < 0,0001$) e o tempo de sobrevida não ultrapassou 540 dias. Nos casos p53 positivos e negativos, observou-se uma distribuição

equilibrada ($p > 0.05$). **Discussão:** A imuno expressão do Survivina predizia uma menor sobrevida, independente de qualquer fator prognóstico bem estabelecido. Estes resultados demonstram a importância da expressão das proteínas sinalizadoras da apoptose como alvos terapêuticos nos LGCBD e como indicadores de subgrupos de pacientes que possam vir a receber os mais atuais esquemas quimioterápicos, assim, aumentando chances de remissão e sobrevida.

Palavras chaves: Prognóstica, Survivina, p53, Linfoma Grandes Células B, Sobrevida.

INTRODUÇÃO

O Linfoma de Grandes Células B Difuso (LGCBD) é uma entidade clínica e morfológica, definida na classificação Euro-Americana Revisada de Linfomas (REAL) [1] e na classificação de doenças hematológicas da Organização Mundial de Saúde (OMS) [2] como sendo uma neoplasia originada nos linfócitos B transformados, “com tamanho nuclear igual ou excedendo o tamanho dos núcleos dos macrófagos ou duas vezes o tamanho de um linfócito normal”. É o tipo mais comum de linfoma não Hodgkin (LNH) do adulto, perfazendo 30% à 40 % destes [3]. Expressa antígenos associados à linhagem B: CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, e muitas vezes, imunoglobulina de superfície [4,5]. Cerca de 25% á 80% dos casos expressam a proteína bcl-2 e 70% expressam a proteína bcl-6, indicativos de sua origem no centro germinativo, independente do gene Bcl-6 rearranjado [6]. É fato que, sob a denominação LGCBD, há diferentes subtipos histológicos associados a uma heterogeneidade de alterações genéticas [7], que influenciam diretamente no seu comportamento biológico e no prognóstico dos pacientes [8]. Atualmente, o prognóstico no LGCBD é definido pelo Índice de Prognóstico Internacional (IPI) [9], índice clínico, que se baseia na extensão da doença através da desidrogenase láctica (DHL) e estadiamento, idade do paciente e “*performance status*”, segundo o Grupo

de Oncologia Cooperativo Oriental [9]. Este modelo toma como base aspectos clínicos que reflitam o crescimento tumoral e seu potencial de invasão, a reação do paciente ao tumor e a tolerabilidade à quimioterapia. O IPI identifica, com sucesso, subgrupos de pacientes com pobre (16%) e boa evolução (35%) [10]. Pacientes com baixo IPI (0-1) têm uma sobrevida de 73% em cinco anos, comparada com 26% dos pacientes com IPI alto. Entretanto, somente o IPI não é suficiente para identificar os pacientes que serão curados com as terapias convencionais, daqueles que apresentam doença refratária [11]. A busca de marcadores biológicos que, associados ao IPI, possam ajudar a determinar e individualizar subgrupos de pacientes com evolução favorável daqueles com pior prognóstico é constante na literatura [12,13,14,15,16,17]. Estudos com *array* cDNA [16] demonstram que o LGCBD pode ser subdividido em três grupos, a depender de sua assinatura gênica: células B semelhantes ao centro germinativo, células B ativadas e tipo 3 [18] e que essas características poderiam explicar a evolução diversa deste linfoma. Porém, esta técnica molecular não é aplicada na rotina diagnóstica e, portanto, a busca de marcadores que indiquem a evolução do LGCBD continua. Assim, vários estudos têm procurado avaliar a presença da super expressão do Bcl-2 [4,19] e do índice de proliferação celular [20] e associá-los ao curso clínico na tentativa de demonstrar fatores adicionais que permitam acrescentar informações objetivas ao “*score*” do IPI [7]. Atualmente, sabe-se que, a super expressão

do Bcl-2 está associada a um pior prognóstico [21], bem como o índice de proliferação celular igual ou maior a 80% [22]. Em uma minoria de casos de LGCBD, a mutação do TP53 também pode indicar uma pior evolução [11]. A proteína p53 é estudada há muitas décadas pela sua associação com a manutenção da integridade celular submetidas ao stress [23]. Em resposta a várias agressões internas e externas como a hipóxia, dano do DNA ou estímulo oncogênico, a proteína p53 selvagem sofre modificações, acumula-se no interior do núcleo das células, induzindo bloqueio do ciclo celular em G1 ou desencadeando a apoptose [24]. O gene TP53 pode sofrer deleção ou mutação somática, passando a produzir uma proteína p53 alterada. Esta não consegue manter a célula com dano de DNA inerte no ciclo celular e, como consequência, a célula não entra em apoptose via BAX [24]. Nos LNH, a importância da presença do p53 mutado é discutida na literatura com conclusões objetivas somente nas malignidades que sofrem transformação blástica [25] ou de origem plasmacíticas [26], e ainda é objeto de pesquisa nos demais linfomas [21].

Uma proteína, pertencente à família dos inibidores do apoptose (IAP) denominada Survivina, tem merecido atenção especial nas malignidades linfóides [27]. A Survivina é expressa nos tecidos dos mamíferos durante o desenvolvimento embriogênico e fetal, e não é detectada nos tecidos adultos [28]. *In vitro*, inibe a morte celular pelas duas

vias da apoptose, extrínseca e intrínseca (mitocondrial) [29], e está envolvida na organização do fuso mitótico e regulação das citocinas [30]. No entanto, em vários tipos de câncer está super expressa, como pulmão, próstata, mama, estômago [31,32,33,34,35,36,37,38], e vem sendo estudada em neoplasias hematológicas diversas [39,40]. Esta super expressão está associada a um pior prognóstico e menor sobrevida [27,39]. Ela pode ser pesquisada em rotina pela técnica de imunohistoquímica [41] em tecidos fixados e parafinados.

OBJETIVO

Sendo assim, neste estudo de sobrevida populacional, a imuno expressão da proteína Survivina e do p53 foi investigado de maneira retrospectiva, através da técnica de imunohistoquímica, em biópsias de 75 pacientes com diagnóstico de LGCBD, buscando o potencial prognóstico destas imuno expressões.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Seleção dos pacientes

A série de 75 pacientes, com LGCBD apresentada neste estudo é oriunda do serviço de Onco Hematologia, do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), estado de Santa Catarina (SC), região sul do Brasil, acompanhados de janeiro de 1997 á dezembro de 2001.

O estado de SC possui 5.356.360 (2000) milhões habitantes numa área de 95.442,9 mil km [42]. Cerca de 77% de sua população utiliza os serviços básicos de saúde, ligados a rede pública [43] e estima-se que mais de 90% utiliza os serviços de alta complexidade. O CEPON, no período estudado, apresentava características específicas que o tornava um centro de atendimento a pacientes com câncer representativo da população do estado de Santa Catarina: era o único centro de alta complexidade em tratamento oncológico daquele estado [44] mantido, principalmente, pelo Sistema Único de Saúde, contando com estrutura para o diagnóstico e tratamento de doenças linfo mieloproliferativas. Portanto, a amostragem escolhida serve como base para um estudo de sobrevivência populacional.

Todos os pacientes possuíam diagnóstico prévio de LGCBD, segundo a classificação REAL [1] e Working Formulation [45],

através de laudo anátomo patológico de biópsia linfonodal. Suas lâminas formaram re-classificadas segundo a classificação OMS-2001 (Anexo I) [2].

As informações avaliadas foram: sexo, idade, presença ou ausência de sintomas B, presença ou ausência de massa “*bulk*” [46], estadiamento “Ann Arbor” [9], níveis de desidrogenase láctica sérico, infiltração do linfoma em medula óssea, Índice Prognóstico Internacional [9], protocolos de quimioterapia utilizados, se foram submetidos a transplante de medula óssea, se entraram em remissão completa, resistência a drogas utilizadas e possível tempo de recidiva. Foi registrado ainda, o tempo de sobrevida dos pacientes, levando-se em consideração o momento do diagnóstico anátomo patológico até a data da coleta dos dados. Este período de tempo foi fracionado em dias.

Tratamento e avaliação de resposta

Os pacientes foram estratificados em cinco grupos baseados nos diferentes esquemas quimioterápicos utilizados, estadiamento clínico, idade e presença de pelo menos um fator prognóstico desfavorável; *performance status* [9] maior que hum, dois sítios extra nodais envolvidos, diâmetro da massa tumoral maior que cinco centímetros e

comprometimento de medula óssea ou sistema nervoso central pelo linfoma:

Grupo 1) constituído por pacientes com idade de 15 á 44 anos com pelo menos um fator prognóstico adverso que foram submetidos ao VACOP-B;

Grupo 2) constituído por pacientes de 45 á 65 anos de idade com pelo menos um fator prognóstico adverso que foram submetidos ao VACOP-B;

Grupo 3) constituído por pacientes com idade menor ou igual a 65 anos e sem nenhum fator prognóstico adverso que foram submetidos a CHOP;

Grupo 4) constituído por pacientes com idade maior que 65 anos, com ou sem um fator prognóstico adverso que foram submetidos a POCE /CMOP;

Grupo 5) constituído por pacientes com idade superior a 65 anos, com ou sem um fator prognóstico adverso, mas com bom estado geral para a idade, que foram submetidos ao CHOP.

Análise histológica e estudo imunohistoquímico

O diagnóstico histológico de LGCBD, de cada paciente, foi revisado, utilizando-se as lâminas coradas com hematoxilina e eosina e as

lâminas prévias do estudo imunohistoquímico, com os seguintes marcadores: CD45, CD20, CD3, Bcl-2, Bcl-6, CD10, CD30 (Dako), coradas segundo método Avidina-Biotina-Peroxidase.

Avaliação da expressão da Survivina e P53

Todos os casos selecionados tinham amostras previamente fixadas em formol tamponado á 10%. Os blocos de parafina foram seccionados em cortes com três micras de espessura e estendidos em lâminas silanizadas (Dako) e submetidas a reação de imunohistoquímica pelo método Avidina Biotina Peroxidase [47] para pesquisa da proteína Survivina (anticorpo monoclonal anti Survivin - Alpha Diagnostic International) na diluição de 1:50 e do p53 (anticorpo monoclonal anti Proteína p53 humano - Dako) na diluição de 1:300, respectivamente. Utilizou-se para recuperação dos sítios antigênicos da Survivina e P53 banho-maria, na temperatura de 95-98 graus Celsius e tampão citrato, pH 6,0 por 40 minutos [41]. Procedimento similar foi realizado em secções de mucosa gástrica de padrão oxintica e adenocarcinoma de cólon, usados como controles positivos para Survivina e p53 [48]. Como controles negativos foram utilizados somente soluções salinas tamponadas em substituição ao anticorpo primário, numa série de secções de cada amostragem.

Protocolo de leitura das lâminas coradas com anti-Survivina e anti-p53

Após consenso da imuno expressão positiva e negativa para marcadores em questão, a leitura das lâminas foi realizada por dois observadores independentes (S.P. e M.A.C.D.), sem conhecimento prévio dos demais dados dos pacientes. Quando havia discordância entre os observadores, a lâmina era revisada em busca de um parecer comum.

A imuno expressão positiva para Survivina foi classificada segundo a localização: nuclear, citoplasmática e nuclear/citoplasmática e para o p53 a imuno expressão positiva sempre nuclear utilizando-se o *score* de Sanino e Soshua [49]. Para Survivina a intensidade da coloração e sua extensão na lâmina também foram inferidas através do mesmo *score* com modificações: a intensidade da imuno expressão foi quantificada em fraca, moderada ou intensa e pontuada, respectivamente, em 1, 2 e 3; a extensão da coloração foi graduada em até um terço da lâmina, de um terço á dois terços, e acima de dois terços e pontuada respectivamente em 1, 2 e 3. Para cada caso o *score* final resultava da associação das duas pontuações, sendo que o primeiro numero representa a intensidade e o segundo numero a extensão, agrupadas conforme a Tabela 1.

Tabela 1. *Score* de leitura da imuno expressão da Survivina

Positivo +	1x1, 2x1
Positivo ++	3x1, 1x2, 2x2
Positivo +++	1x3, 2x3, 3x2
Positivo ++++	3x3

Análise estatística

As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados do software Excel, Windows 99. As características dos pacientes coletadas, bem como a taxa de remissão completa, foram comparadas com a reatividade positiva ou negativa para a Survivina e p53, segundo o teste de ki-quadrado. O tempo de sobrevida foi calculado do momento do diagnóstico anátomo patológico até a data do óbito ou última observação ambulatorial. As curvas de sobrevida foram estimadas utilizando-se o método de Kaplan-Méier e comparadas utilizando-se o teste de log-rank. Foi feita uma análise de regressão multivariada de acordo com o modelo de regressão de risco proporcional Cox com a sobrevida global como variável dependente, a fim de ajustar o efeito da expressão da Survivina como um potencial fator prognóstico independente. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$. Todos os cálculos foram analisados no programa SAS, versão 6.10 (SAS Institute, Cary, NC).

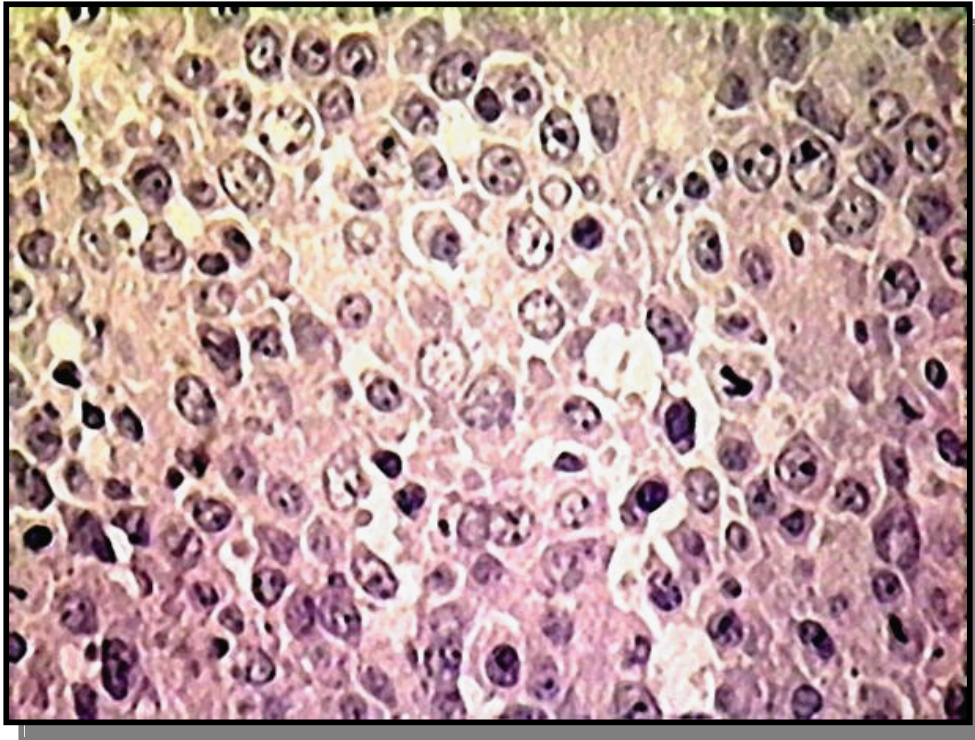


Figura 1. Linfoma de Grandes Celulares B Difuso, colorado com hematoxilina-eosina. 400x

RESULTADOS

A expressão da Survivina foi observada em 44% (33 de 75) dos pacientes estudados por imunohistoquímica, com a média de idade de 53 anos (Tabela 2).

Nas análises multivariadas, relacionando-se os casos de Survivina positivo e negativo com as características clínicas coletadas, não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p>0,15$) (Tabela 2). Exceção foi o dado sobre remissão completa: observou-se que os pacientes Survivina positivos não entravam em remissão completa, sendo este dado estatisticamente significativo com $p<0,0001$ (Tabela 2).

Analisou-se ainda a curva de sobrevida dos pacientes Survivina positivo e negativo, isoladamente, e observou-se que os pacientes Survivina positivo morriam num intervalo de tempo menor que os negativos e em maior número (Gráfico 1).

Quando se avaliou a leitura da Survivina por localização da imuno expressão relacionando-as com o tempo de sobrevida dos pacientes, observou-se que a positividade, seja ela nuclear, citoplasmática ou nuclear e citoplasmática, relacionava-se sempre com menor sobrevida, comparada com os pacientes Survivina negativos (Gráfico 1). A expressão citoplasmática positiva (Figura 2, Gráfico 2) isoladamente se mostrou estatisticamente significativa em relação a positividade nuclear e nuclear/citoplasmática ($p<0,0001$), resultado que indica uma sobrevida mais

curta que as demais marcações. Entretanto, a avaliação por *score* nos casos de Survivina positivos não demonstra significância quando estratificados nos vários grupos. Concluiu-se, que nesta amostragem o importante é a avaliação positiva ou negativa e não a semi-quantificação nem a avaliação da intensidade da expressão do marcador, fato este justificado pelo uso da técnica de imunohistoquímica.

O p53 foi observado em 41% (31 de 75) dos pacientes estudados por imunohistoquímica, com a média de idade de 52 anos (Tabela 3).

Nas análises multivariadas, relacionando-se os casos de p53 positivos e negativos com as características clínicas coletadas, observou uma distribuição equilibrada dos dados avaliados, não sendo encontrados significância estatística (Tabela 3).

Quando se avaliou a leitura do p53 por *score* e relacionou-se com o tempo de sobrevida observou-se que a positividade do p53 (Figura 3) somente se traduziu nos *scores* mais altos, sendo não significante em relação a distribuição nos diversos grupos. Já para os casos p53 positivos e negativos observou-se que o tempo de sobrevida dos grupos analisados era semelhante, não havendo significância estatística (Gráfico 3).

Quando se avaliou a co-expressão dos casos Survivina positivos e p53 positivos (Gráfico 4), observou-se que o tempo de sobrevida não ultrapassou 540 dias, sendo semelhante para a imuno expressão isolada da Survivina.

Tabela 2. Características clínicas de 75 pacientes com Linfoma de Grandes Células B Difuso de acordo com a expressão da Survivina.

Características	Survivina negativa	Survivina positiva	p
Nº de pacientes (%)	42 (56,00)	33 (44,00)	
Idade (%)			
< 60 anos	30 (71,43)	19 (57,58)	0,21
>60 anos	12 (28,57)	14 (42,42)	
Estádio Clínico (%)			
I ou II	12 (26,83)	14 (42,42)	0,15
III ou IV	30 (73,17)	19 (57,58)	
Doença Bulky > 10 cm (%)			
Não	9 (21,43)	10 (30,30)	0,38
Sim	33 (78,57)	23 (69,70)	
Medula Óssea Comprometida (%)			
Não	30 (71,43)	24 (75,00)	0,73
Sim	12 (28,57)	8* (25,00)	
Sítios Extra Nodais (%)			
0-1 sítio*	32	20	0,43
mais que 1 sítio*	1	0	
Desidrogenase Láctica (%)			
Normal	21 (50,00)	21 (63,64)	0,23
Elevada	21 (50,00)	12 (36,36)	
IPI score (%)*			
0-1	5 (12,20)	4 (12,12)	0,90
2	15 (36,59)	11 (33,33)	
3	6 (14,63)	7 (21,21)	
4-5	15 (36,59)	11 (33,33)	
Tratamento (%)			
Grupo I	11 (26,19)	6 (18,18)	0,92
Grupo II	13 (30,95)	10 (30,30)	
Grupo III	7 (16,67)	6 (18,18)	
Grupo IV	8 (19,05)	8 (24,24)	
Grupo V	3 (7,14)	3 (9,09)	
Evolução (%)			
Remissão Completa*	4 (9,76)	21 (70,00)	<0,0001
Não Remissão Completa*	37 (90,24)	9 (30,00)	

* A soma dos valores individuais não corresponde a somatória final devido a falta de dados em pequeno número de prontuários.

Tabela 3. Características clínicas de 75 pacientes com Linfoma de Grandes Células B Difuso de acordo com a expressão do p53.

Características	p53 negativa	p53 positiva	p
Nº de pacientes (%)	44 (58,67)	31(41,33)	
Idade (%)			
< 60 anos	29 (65,91)	20 (64,52)	0,90
>60 anos	15 (34,09)	11 (35,48)	
Estádio Clínico (%)			
I ou II*	13 (29,55)	12 (40,00)	0,35
III ou IV*	31 (70,45)	18 (60,00)	
Doença Bulky > 10 cm (%)			
Não	10 (22,73)	9 (29,03)	0,53
Sim	34 (77,27)	22 (70,97)	
Medula Óssea Comprometida (%)			
Não*	31 (70,45)	23 (76,67)	0,55
Sim*	13 (29,55)	7 (23,33)	
Sítios Extra Nodais (%)			
0-1 sítio*	30 (96,77)	22 (100,00)	0,29
mais que 1 sítio*	1 (3,23)	0 (0,00)	
Desidrogenase Láctica (%)			
Normal	21(47,73)	21 (67,74)	0,08
Elevada	23 (52,27)	10 (32,26)	
IPI score (%)*			
0-1	6 (13,64)	3 (10,00)	0,89
2	14 (31,82)	12 (40,00)	
3	8 (18,18)	5 (16,67)	
4-5	16 (36,36)	10 (33,33)	
Tratamento (%)			
Grupo I	9 (20,45)	8 (25,81)	0,66
Grupo II	16 (36,36)	7 (22,58)	
Grupo III	6 (13,64)	7 (22,58)	
Grupo IV	9 (20,45)	7 (22,58)	
Grupo V	4 (9,09)	2 (6,45)	
Evolução (%)			
Remissão Completa*	12 (29,27)	13 (43,33)	0,22
Não Remissão Completa*	29 (70,73)	17 (56,67)	

* A soma dos valores individuais não corresponde a somatória final devido a falta de dados em pequeno número de prontuários.

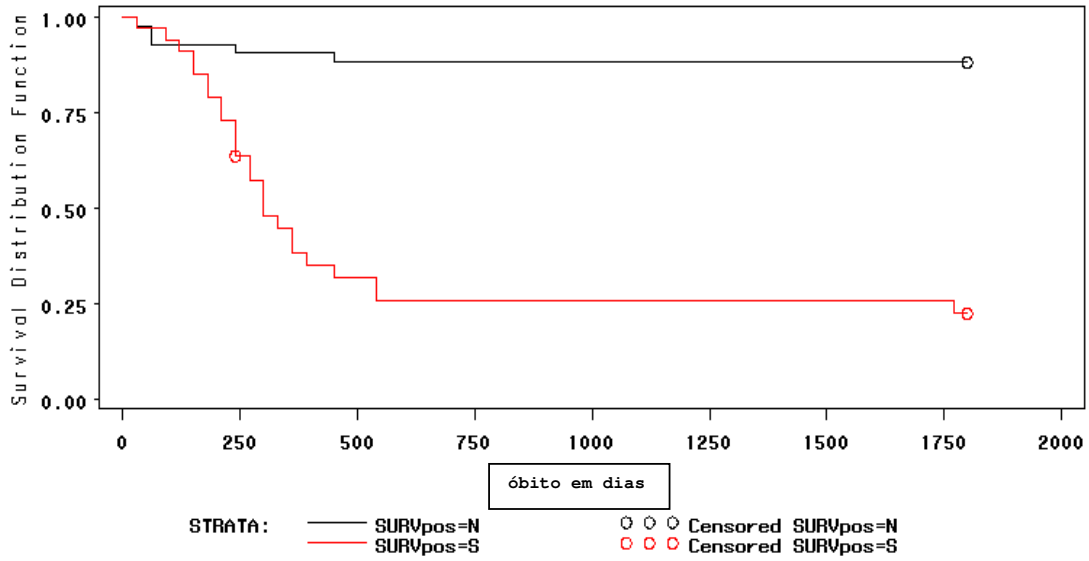


Gráfico 1. Curva de sobrevida dos pacientes Survivina positivo e negativo.

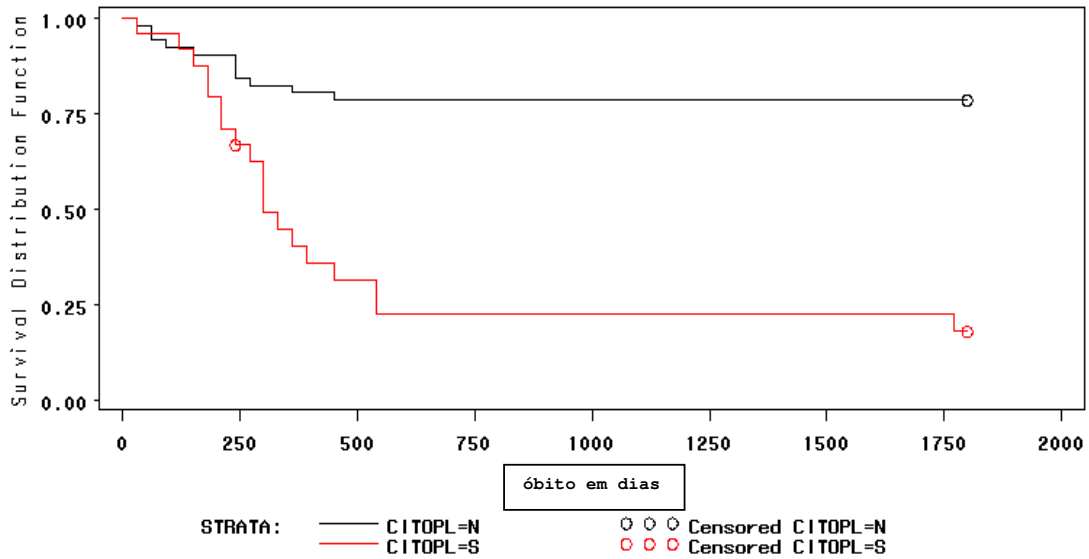


Gráfico 2. Curva de sobrevida dos pacientes Survivina positivo, com expressão citoplasmática positiva ou negativa.

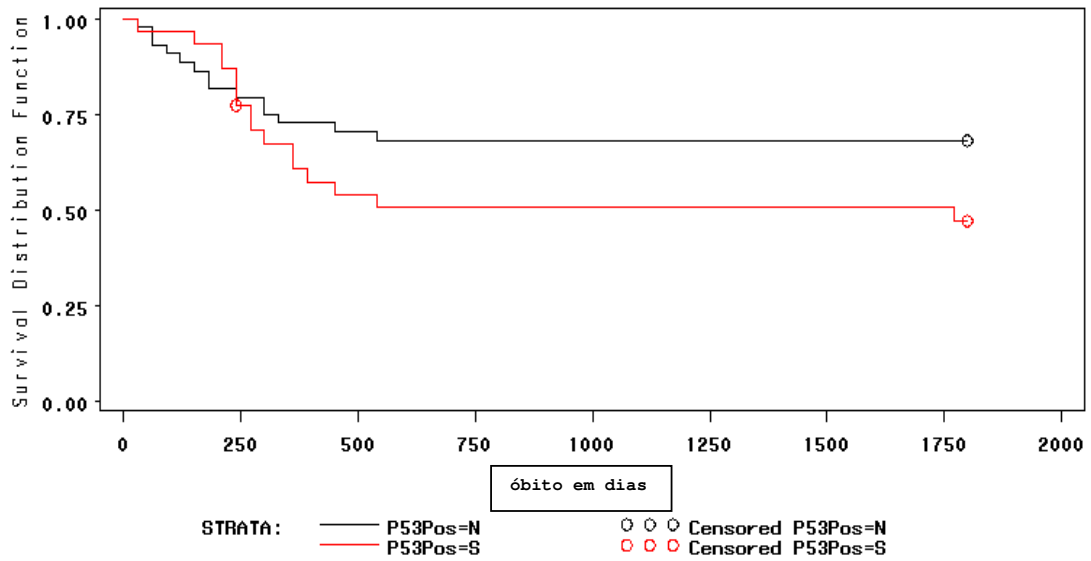


Gráfico 3. Curva de sobrevivida dos pacientes p53 positivo e negativo.



Gráfico 4. Curva de sobrevivida dos pacientes com co-expressão de Survivina e p53.

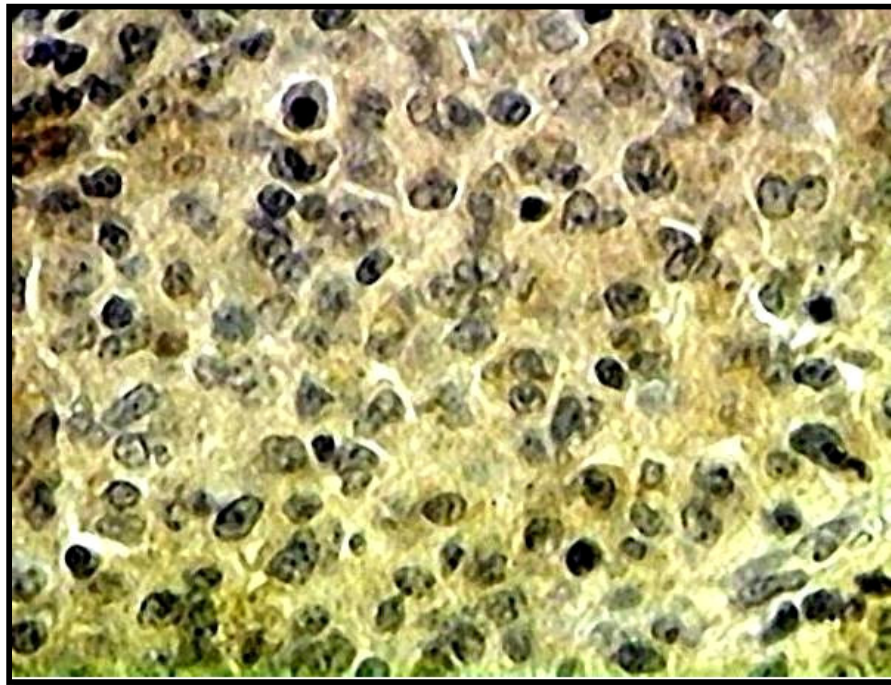


Figura 2. Survivina positiva com expressão citoplasmática. 400x

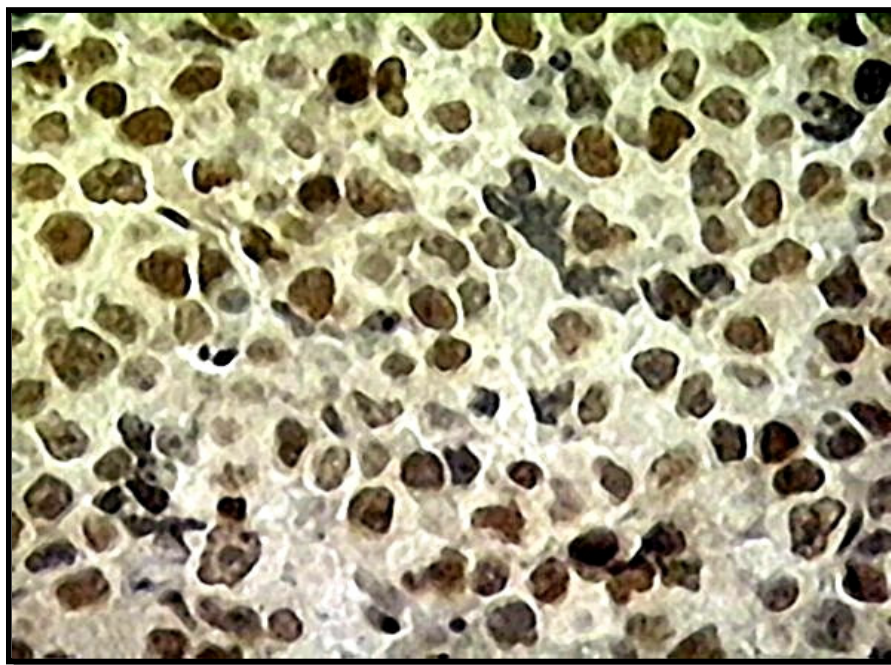


Figura 3. p53 positiva. 400x

DISCUSSÃO

Neste estudo de 75 pacientes com LGCBD tratados com esquema quimioterápico contendo antraciclina e POCE/CMOP, observou-se que a imuno expressão do marcador Survivina predizia uma menor sobrevida. Já o marcador p53 não se mostrou significativo, quando relacionado com a sobrevida destes pacientes. Considerando que a amostra selecionada representa a maior parte dos LGCBD do estado de SC, no período de 1997 á 2001, atendidos no CEPON, principal centro de alta complexidade para diagnóstico e tratamento do câncer até aquela data [44], acredita-se que os resultados observados possam servir de base para estudos de sobrevida populacional, quando estes envolverem pacientes portadores de LGCBD.

Nos linfomas de alto grau, classicamente as informações clínicas e dados laboratoriais indicam o *score* do IPI, que determina o risco de óbito destes pacientes. É conhecido que para os pacientes com LGCBD este *score* é sempre alto [9]. Intrigante que, nas observações deste estudo quando realizadas as análises multivariadas, se detectou que a expressão da Survivina influenciava a sobrevida dos indivíduos, independente de qualquer fator prognóstico bem estabelecido. Observou-se ainda, que a expressão da Survivina marcava os pacientes que não entraram em remissão

completa com um tempo máximo de sobrevida de 540 dias, fato bem explicado por outros autores que verificaram que a expressão da Survivina nas células tumorais lhe garantem uma vantagem em seu crescimento, com inibição da apoptose na fase G2/M [27]. Estas observações já tinham sido feitas em formas mais agressivas de neuroblastoma, câncer de cólon e reto e pulmonar, bem como em câncer de bexiga com alta taxa de recorrência [50,51].

Os resultados deste estudo vieram corroborar a importância, já relatada na literatura, da resistência a apoptose no fenômeno da linfoma gênese [52]. Na amostragem estudada, a localização da imuno expressão da Survivina, bem como a sua intensidade ou extensão de coloração, não foram dados significantes quando correlacionados com a sobrevida. Este fato vem se opor aos dados observados em gliomas, onde a localização da imuno expressão deste marcador no núcleo impõe um melhor prognóstico, quando comparado com a expressão citoplasmática [53]. Interessante foi observar que somente a informação da positividade ou negatividade da Survivina, mesmo quando esta está expressa em menos que 1/3 da lamina examinada, determina uma pior sobrevida. Lembrando que a expressão do Bcl-2, relatada na literatura como fator de mal prognóstico nos LGCBD [4], sinaliza um caminho não sobreponível ao da Survivina, podemos inferir, que a expressão destes dois marcadores podem

sinergicamente influenciar e ditar sinais de citoproteção das células no LGCBD, induzindo resistência á morte celular por múltiplos caminhos [4,5].

Com relação a imuno expressão do p53, em nossa amostragem, bem como em vários estudos na literatura [5,11,54], não demarcou de maneira significativa um pior prognostico. Inferiu-se que os múltiplos passos que levam a inibição da apoptose nos LGCBD não devam estar relacionados com o caminho do p53. Mais ainda, quando analisamos a curva de sobrevida de pacientes com co-expressão da Survivina e do p53, observamos que o tempo limite para o evento foi de 540 dias, o mesmo momento do óbito para os pacientes analisados isoladamente Survivina positivos. É obvio que a pesquisa da mutação do p53 através da técnica de PCR pode demonstrar resultados complementares na amostra analisada.

Em resumo, este estudo vem ao encontro de dados da literatura que demonstram que a expressão da Survivina nos LGCBD é um fator marcante de mau prognóstico e preditivo de baixa sobrevida. Na amostra analisada, esta expressão demarcou pacientes que não entraram em remissão completa com uso de esquemas quimioterápicos usuais no período estudado. Observou-se ainda que a imuno expressão da Survivina não se correlacionou com a expressão do p53. Este não demarcou os pacientes com pior prognóstico em nossa amostragem.

Estes dados, indicam a importância da expressão das proteínas sinalizadoras dos caminhos da apoptose como alvos terapêuticos nos LGCBD e como indicadores de subgrupos de pacientes que devam receber os mais atuais esquemas quimioterápicos não relacionados neste trabalho para poder aumentar as suas chances de remissão e uma sobrevida maior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris, N. L.; Jaffe, E. S.; Stein, H.; Banks, P. M.; Chan, J. K.; Cleary, M. L. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994, v.84, p.1361-1392.
 2. Jaffe, E.S.; Harris, N.L.; Stein, H.; Vardiman, J. W. editors. *Pathology and genetic of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, 1st ed. France: World Health Organization Classification of Tumours IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2001, p.350.
 3. Fischer, S. G.; Fischer, R. I. The epidemiology of non-Hodgkin Lymphomas-Review. *Oncogene*, 2004, v.23, n.38, p.6565-6534.
 4. Gascoyne, R. D.; Adomat, S. A.; Krajewski, S.; Krajewska, M.; Horsman, D. E.; Tolcher, A. W. et al. Prognostic significance of Bcl2 protein expression and Bcl2 gene rearrangement in diffuse aggressive non Hodgkin lymphoma. *Blood*, 1997, v.90, n.1, p.244-251.
 5. Kramer, M. H.; Hermans, J.; Parker, J.; Krol, A. D.; Kluin-Nelemans, J. C.; Haak, H. L. et al. Clinical significance of bcl-2 and p53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. *Journal Clinical Oncology*, 1996, v.14, p.2131-2138.
-

6. King, B. E.; Chen, C.; Locker, J.; Kant, J.; Okuyama, K.; Falini, B. et al. Immunophenotypic and genotypic markers of follicular center cell neoplasia in diffuse large B cell lymphomas. *Modern Pathology*, 2000, v.13, n.11, p.1219-1231.
 7. Barrans, S. L.; Carter, I.; Owen, R. G.; Davies, F. E.; Patmore, R. D.; Haynes, A. P. et al. Germinal center phenotype and bcl-3 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2002, v.99, n.4, p.1136-1143.
 8. Jerkeman, M.; Johansson, B.; Akerman, M.; Cavallin-Stahl, E.; Kristoffersson, U.; Mitelman, F. et al. Prognostic implication of cytogenetic aberrations in diffuse large B cell lymphomas. *European Journal Haemathology*, 1999, v.62, p.184-190.
 9. The International Non-Hodgkin Lymphomas Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non Hodgkin lymphoma. *New England Journal Medicine*, 1993, v.329, n.14, p.987-994.
 10. Fisher, R. I. Diffuse large cell lymphoma. *Annals of Oncology*, 2000, v.11, s.1, p.s29-s33.
-

11. Leroy, K.; Haioun, C.; Lepage, E.; Berger, F.; Labouyrie, E.; Meignin, V. et al. p53 gene mutations are associated with poor survival in low and low-immediate risk diffuse large B-cell lymphomas. *Annals of Oncology*, 2002, v. 13, p. 1108-1115.
 12. Grange, F.; Petrella, T.; Beylot-Barry, M.; Joly, P.; D'Incan, M.; Delaunay, M. et al Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood*, 2004, v.103, n.10, p.3662-3668.
 13. Zhu, Q.; Cui, H. Cao, K.; Chan, W. C. Algorithmic fusion of gene expression profiling for diffuse large cell lymphoma outcome prediction. *IEEE Trans. Informatic Technol Biomedicine*, 2004, v.8, n.2, p.79-88.
 14. Rossi, D.; Gaidano, G. Molecular heterogeneity of diffuse large B cell lymphoma: implications for disease management and prognosis. *Hematology*, 2004, v.7, n.4, p.239-252.
 15. Gascoyne, R. D. Emerging prognostic factors in diffuse large B cell lymphoma. *Current Opinion in Oncology*, 2004, v.16, n.5, p.436-441.
 16. Gascoyne, R. D. Molecular heterogeneity of diffuse large B cell Lymphoma. *The Hematology Journal*, 2004, v.5, s.3, p.s144-s148.
-

17. Alizadeh, A. A.; Elsen, M. B.; Davis, R. E.; Ma, C.; Lossos, I. S., Rosenwald, A. et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 2000, v.403, n.3, p.503-511.
 18. Spagnolo, D.; Ellis, D. W.; Juneja, S.; Leong, A. S.; Miliuskas, J.; Norris, D. L. et al. The role of molecular studies in lymphoma diagnosis: a review. *Taylor & Francis Health Sciences*, 2004, v.36, n.1, p.19-44.
 19. Iqbal, J.; Sanger, W. G. ; Horsman, D. E.; Rosenwald, A.; Pickering, D. L. Dave, B. et al. Bcl-2 translocation defines a unique tumor subset within the germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *The American Journal of Pathology*, 2004, v.165, p.159-166.
 20. Takano, Y.; Saegusa, M.; Ikenaga, M.; Okayasu, I. Apoptosis and proliferative activity of non-Hodgkin's lymphomas: comparison with expression of bcl-2, p53 and c-myc proteins. *Pathology International*, 1997, v.47, n.2-3, p.90-94.
 21. Sohn, S. K.; Jung, J. T.; Kim, D. H.; Kim, J. G.; Kwak, E. K.; Park, T. I. et al. Prognostic significance of bcl-2, bax, and p53 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *American journal Hematology*, 2005, v.73, p.101-107.
-

22. Bai, M.; Skyras, A.; Agnantis, N. S.; Kamina, S.; Tsanou, E.; Grepí, C. et al. Diffuse large B-cell lymphomas with germinal center B-cell-like differentiation immunophenotypic profile are associated with high apoptotic index, high expression of the proapoptotic proteins bax, bak and bid and low expression of the antiapoptotic protein bcl-xl. *Modern Pathology*, 2004, v.17, n.7, p.847-856.
23. Cavalcanti Jr., G. B.; Klumb, C. E.; Maia, R. C. p53 e as hemopatias malignas. *Revista Brasileira Cancerologia*, 2002, v.43, n.3, p.419-427.
24. May, P. May E. p53 et cancer. *Pathologie Biologie*, 1995, v.43, n.3, p.165-173.
25. Garcia-Sanz, R.; Montero, M. V.; Diaz, M. G.; Santos, M. dC. C.; Echevarria, A. B.; Corral, T. F. et al. Detection of single and associated lesions of the Bcl-1, Bcl2, Bcl6, c-myc, p53 and p16 genes in B cell non Hodgkin lymphomas: value of molecular analyses for a better assignment of the histologic subtype. *Haematologica*, 1998, v.83, p.209-216.
26. Koduru, P. R. K.; Radju, K. ; Vadmal, V.; Menezes, G.; Shah, S.; Susin, M. et al. Correlation between mutation in p53, p53 expression, cytogenetics, histologic type, and survival in patients with B cell non Hodgkin lymphoma. *Blood*, 1997, v.90, n.10, p.4078-4091.
-

27. Ambrosini, G.; Adida, C.; Altieri, D. C. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nature Medicine*, 1997, v.3, p.917-921.
 28. Reed, J. C. The survivin saga goes *in vivo*. *Journal Clinical Investigation*, 2001, v.108, p.965-969.
 29. Johnson, M. E.; Howerth, E. W. Survivin: A bifunctional inhibitor of apoptosis protein. *Vet Pathol*, 2004, v.41, p.599-607.
 30. Verdecia, A. M.; Huang, H-K.; Dutil, E.; Kaiser, D. A.; Hunter, T.; Noel, J. P. Structure of the human anti apoptotic protein survivin reveals a dimeric arrangement. *Nature*, 2000, v.7, n.7, p. 602-608.
 31. Zhang, S.; Qiang, S. Y.; Yang, W. B.; Jiang, J. T.; Ji, Z. Z. Expression of survivin in different stages of carcinogenesis and progression of breast cancer. *Ai Zheng*, 2004, v.23, n.6, p.697-700.
 32. Sharma, H.; Sen, S.; Mathur, M.; Bahadur, S.; Singh, N. Combined evaluation of expression of telomerase, survivin, and anti apoptotic Bcl2 family members in relation of differentiation and apoptosis in human head and neck cancers. *Head Neck*, 2004, v.26, n.8, p.733-740.
-

33. Pizem, J.; Cor, A.; Gale, N. Survivin expression is a negative prognostic marker in laryngeal squamous cell carcinoma and is associated with p53 accumulation. *Histopathology*, 2004, v.45, n.2, p.180-186.
34. Lu, B.; Gonzalez, A.; Massion, P. P.; Shyr, Y.; Shaktour, B.; Carbone, D. P. et al. Nuclear survivin as a biomarker for non small cell lung cancer. *British Journal Cancer*, 2004, v.91, n.3, p.537-540.
35. Fields, A. C.; Cotsonis, G. Sexton, D.; Santoianni R.; Cohen C. Survivin expression in hepatocellular carcinoma: correlation with proliferation, prognostic parameters, and outcome. *Modern Pathology*, 2004, v.11, p.1378-1385.
36. Schimidt, S.; Schag, K.; Müller, M. R.; Weck, M. M.; Appel, S.; Kanz, L. et al. Survivin is shared tumor-associated antigen expressed in a broad variety of malignancies and recognized by specific cytotoxic T cells. *Blood*, 2003, v.102, n.2, p.571-576.
37. Ikeguchi, M.; Ueda, T.; Sakatani, T.; Hirooka, Y.; Kaibara, N. Expression of survivin messenger RNA correlates with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Diagnostic Molecular Pathology*, 2002, v.11, n.1, p.33-40.
-

38. Frost, M.; Jarboe, E. A.; Orlicky, D.; Gianani, R; Thompson, L. C.; Enomoto, T. et al. Immunohistochemical localization of survivin in benign cervical mucosa, cervical dysplasia, and invasive squamous cell carcinoma. *American Journal Clinical Pathology*, 2002, v.117, n.5, p.738-744.
39. Martinez, A.; Bellosillo, B; Bosch, F.; Ferrer, A.; Marcé, S.; Villamar, N. et al. Nuclear survivin expression in mantle cell lymphoma is associated with cell proliferation and survival. *American Journal Pathology*, 2004, v.164, n.2 p.501-510.
40. Sugahara, K.; Uemura, A.; Harasawa, H.; Nagai, H.; Hirakata, Y.; Tomonaga, M. et al. Clinical relevance of survivin as a biomarker in neoplasms, especially in adult T-cell leukemias and acute leukemias. *International Journal Hematology*, 2004, v.80, n.1, p.52-58.
41. Adida, C.; Haioun, C.; Gaulard, P.; Lepage, E.; Morel, P.; Briere, J. et al. Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2000, v.96, n.5, p.1921-1925.
42. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Brasília, DF: Censo 2000 [citado in 2005, outubro 01]; disponível aqui: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/universo.php?tipo=31&uf=42>
-

43. Base de dados da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina. Dez. 2005.
44. Decreto Lei N° 3863 (23/10/2001). Regulamenta a descentralização dos centros de alta complexidade no âmbito do Sistema Único de Saúde. Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina.
45. Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*, 1982, v.49, p.2112-2135.
46. Armitage, J. O.; Mauch, P. M.; Harris, N. L.; Dalla-Favera, R.; Bierman, P. J. Diffuse large B-cell lymphoma. In: Mauch, P. M.; Armitage, J. O.; Coiffier, B.; Dalla-Favera, R.; Harris, N. L., editors. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. p.433.
47. Hsu, S-M.; Raine, L.; Fanger, H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *Journal Histochemistry Cytochemistry*, 1981, v.29, p.577-580
48. Schlette, E. J.; Medeiros, L. J.; Goy, A.; Lai, R.; Rassidakis, G. Z.. Survivin expression predicts poorer prognosis in anaplastic large cell lymphoma. *Journal Clinical Oncology*, v. 22, n. 9, p.1682-1688, 2004.
-

49. Sanino, P.; Shousha, S. Demonstration of oestrogen receptors in paraffin wax sections of breast carcinoma using the monoclonal antibody 1d5 and microwave oven processing. *Journal Clinical Pathology*, 1994, v.47, p.90-92.
50. Adida, C.; Berrebi, D.; Peuchmaur, M.; Reyes-Mugica, M.; Altieri, D. C. Anti apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma. *The Lancet*, 1998, v.351, n.21, p.882.
51. Grossman, H. B. Expression of survivin, a novel inhibitor of apoptosis, in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology Oncology*, 2004, v.22, n.3, p.265.
52. Sanchez, E.; Chacon, I.; Plaza, M. M.; Muñoz, E.; Cruz, M. A.; Martinez, B. et al. Clinical outcome in diffuse large B cell lymphoma is dependent on the relationship between different cell cycle regulator proteins. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, v.16, n.5, p.1931-1939.
53. Xie, D.; Zeng, Y. X.; Wang, H. J.; Wen, J. M.; Tao, Y.; Sham, Y. S. T. et al. Expression of cytoplasmic and nuclear Survivin in primary and secondary human glioblastoma. *British Journal of Cancer*, 2006, v.94, p.108-114.
-

54. Ichikawa, A.; Hotta, T.; Takagi, N.; Tsukita, K.; Kinoshita, T.; Nagai, H. et al. Mutations of P53 gene and their relation to disease progression in B-cell lymphoma. *Blood*, 1992, v.79, p.2701-2717.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)