

RENATA DE OLIVEIRA COSTA

Linfoma não Hodgkin extralinfonodal gástrico: estudo retrospectivo do serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Hematologia
Orientador: Prof. Dr. Dalton de Alencar Fischer Chamone

São Paulo
2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Renata de Oliveira

Linfoma não Hodgkin extralinfonodal gástrico : estudo retrospectivo do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo / Renata de Oliveira Costa. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Hematologia.

Orientador: Dalton de Alencar Fischer Chamone.

Descritores: 1.Linfoma não Hodgkin 2.Linfonodos 3.Estudos retrospectivos
4.Hospitais universitários

USP/FM/SBD-034/07

Aos meus amados pais, Belmiro e Hilda, a quem devo minha formação moral e profissional, e que sempre me apoiaram em todos os projetos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Dalton de Alencar Fischer Chamone, pela oportunidade e orientação na realização deste trabalho.

À Dra. Beatriz Beitler, Dra. Juliana Pereira e Dr. Luis Fernando Pracchia, amigos e médicos por quem tenho profundo respeito e admiração não apenas pelo indiscutível conhecimento e competência profissionais, mas também pelo carinho e dedicação dispensados aos pacientes portadores de Linfoma não Hodgkin. Sem eles, esse trabalho não seria realizado.

À Dra. Vera Lúcia Aldred, pela revisão histológica dos casos.

À Dra. Yara Menezes, Dr. Élbio Antonio D'Amico e Dr. Rodolfo Delfini Cançado, pelas orientações e sugestões no exame de qualificação.

À secretária da Hematologia, Sra. Teresinha, por seu carinho e dedicação.

Aos amigos do Hemonúcleo de Santos, pelo suporte nos momentos de ausência.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
3. REVISÃO DE LITERATURA	5
3.1 Aspectos gerais dos Linfomas não Hodgkin	5
3.2 Definição de Linfoma gástrico	7
3.3 O linfoma MALT como entidade própria	8
3.4 Etiopatogênese e patologia molecular	9
3.4.1 A relação entre <i>Helicobacter pylori</i> e linfoma MALT gástrico	9
3.4.2 Patologia molecular dos linfomas MALT	16
3.5 Aspectos histológicos e imunofenotípicos	19
3.5.1 Histologia	19
3.5.2 Imunofenotipagem	22
3.6 Aspectos clínicos e abordagem diagnóstica	23
3.6.1 Manifestações clínicas	23
3.6.2 Diagnóstico	24
3.6.3 Diagnóstico diferencial	26
3.7 Estadiamento	28

3.8 Aspectos terapêuticos	30
3.8.1 Erradicação da <i>Helicobacter Pylori</i>	31
3.8.2 Fatores de prognóstico para erradicação da <i>Helicobacter pylori</i>	33
3.8.3. Tratamento cirúrgico	35
3.8.4. Radioterapia	36
3.8.5 Quimioterapia	37
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	40
4.1 Pacientes	40
4.2 Diagnóstico histológico	42
4.3 Abordagem inicial e estadiamento	44
4.4 Protocolos de tratamento	46
4.5 Avaliação de resposta e seguimento	46
4.6 Análise estatística	47
5. RESULTADOS	48
5.1 Características clínicas e laboratoriais	51
5.2 Avaliação terapêutica	66
5.2.1 Tipo de tratamento no LDGCB	66
5.2.2 Tipo de tratamento no linfoma MALT	67
5.2.3 Resposta ao tratamento no LDGCB	69
5.2.4 Resposta ao tratamento no linfoma MALT	69
6. DISCUSSÃO	72
7. CONCLUSÕES	84
8. ANEXOS	85
9. REFERÊNCIAS	91

LISTA DE ABREVIATURAS

LNH – Linfoma não Hodgkin

REAL – *Revised European-American Classification of the Lymphoid Neoplasm*

OMS – Organização Mundial de Saúde

TGI – trato gastrointestinal

MALT – *mucosa associated lymphoid tissue*

H. pylori – *Helicobacter pylori*

RC – remissão completa

LDGCB – Linfoma Difuso de Grandes Células B

HC-FMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

SLD – sobrevida livre de doença

SG – sobrevida global

EUA – Estados Unidos da América

CagA – *citotoxin-associated gen A*

H. heilmannii – *Helicobacter heilmannii*

NF-KB – fator nuclear-KB

LF – Linfoma Folicular

LLC – Leucemia Linfóide Crônica

Ig – imunoglobulina

β_2 M – Beta2 microglobulina

DHL – desidrogenase láctica

Endoscopia digestiva alta – EDA

DRM – doença residual mínima

PCR – polymerase chain reaction

LZM – Linfoma da Zona do Manto

SLE – Sobrevida Livre de Eventos

RXT – radioterapia

QT – quimioterapia

EF – estado funcional

HIV – vírus da Imunodeficiência Humana

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

BMO – biópsia de medula óssea

IPI – Índice de Prognóstico Internacional

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Critérios histológicos para diagnóstico diferencial de LNH MALT	
Gástrico	27
TABELA 2 – Estadiamento de Lugano	29
TABELA 3 – Pacientes excluídos do estudo	42
TABELA 4 – Estado funcional	45
TABELA 5 – Características clínicas e laboratoriais	49
TABELA 6 – Aspectos endoscópicos	50
TABELA 7 – Profundidade da Lesão	50
TABELA 8 – Causas de discordância histológica	51
TABELA 9 – Tipo de tratamento nos LDCB	66
TABELA 10 – Tipo de tratamento nos linfomas MALT	68

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Modelo de desenvolvimento das doenças associadas ao <i>H. pylori</i>	11
FIGURA 2 – LNH MALT HE 1000x	20
FIGURA 3 – LNH MALT – Lesão linfoepitelial HE 400x.....	20
FIGURA 4 – Fluxograma de exclusão de pacientes	41
FIGURA 5 – Distribuição de gastrectomias por ano	43
FIGURA 6 – Distribuição dos pacientes segundo idade	52
FIGURA 7 – Distribuição dos pacientes segundo sexo	53
FIGURA 8 – Distribuição dos pacientes segundo sintomas de TGI	54
FIGURA 9 – Distribuição dos pacientes segundo sintomas B.	55
FIGURA 10 – Distribuição dos pacientes segundo estágio	56
FIGURA 11– Distribuição dos pacientes segundo presença de massa <i>Bulky</i>	57
FIGURA 12 – Distribuição dos pacientes segundo DHL	58
FIGURA 13 – Distribuição dos pacientes segundo Beta 2 microglobulina	59
FIGURA 14 – Distribuição dos pacientes segundo IPI	60
FIGURA 15 – Distribuição dos pacientes segundo infecção por <i>H. pylori</i>	61
FIGURA 16 – Distribuição dos pacientes segundo infiltração de medula óssea.....	62
FIGURA 17 – Distribuição dos pacientes segundo tipo de lesão endoscópica	63
FIGURA 18 – Distribuição dos pacientes segundo local da lesão à EDA	64
FIGURA 19 – Distribuição dos pacientes segundo profundidade da lesão à EDA	65
FIGURA 20 – Taxa de remissão completa	66
FIGURA 21 – Curva de sobrevida global	70
FIGURA 22 – Curva de sobrevida livre de doença	71

RESUMO

Costa RO. *Linfoma não Hodgkin extralinfonodal gástrico: estudo retrospectivo do serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 105p.

Aproximadamente 40% dos casos de Linfoma não Hodgkin (LNH) se originam fora dos linfonodos, sendo então denominados linfomas extralinfonodais. No trato gastrointestinal (TGI), o estômago é o local mais freqüentemente envolvido, representado pelo linfoma MALT e pelo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). No Brasil, apesar da sua freqüência e importância, existem poucos dados epidemiológicos em relação aos linfomas, especialmente no que se refere aos linfomas de origem extralinfonodal. Para avaliar as características dos linfomas primários gástricos em uma população brasileira, 60 casos foram avaliados retrospectivamente. Trinta e oito (63,3%) foram classificados como LDGCB e 22 (36,6%) como MALT. Entre os dois grupos, não houve diferenças significativas em termos de sexo, idade, sintomas dispépticos, sintomas "B", presença de massa Bulky, infiltração de medula óssea, estágio, infecção por *H. pylori*, achados laboratoriais e endoscópicos. Foram adotados diferentes protocolos de tratamento. A taxa de remissão completa foi de 73,1% no LDGCB e de 95% no linfoma MALT. A taxa de sobrevida livre de doença em 7 anos foi de 84,8% no LDGCB e de 94,1% no linfoma MALT. A taxa de sobrevida global em 7 anos foi de 65,7% no LDGCB e de 92,9% em 5 anos no linfoma MALT. Como não conseguimos demonstrar diferenças entre os dois tipos histológicos, concluímos que o diagnóstico histológico correto é essencial para a terapêutica mais adequada.

Descritores: Linfoma não Hodgkin, Linfonodos, Estudos retrospectivos, Hospitais universitários.

SUMMARY

Costa RO. *Gastric extranodal non-Hodgkin's Lymphoma: retrospective study at the Hematology Department of the Clinic Hospital of the University of São Paulo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 105p.

Approximately 40% of the non-Hodgkin's Lymphoma arises outside lymph node tissue, being then termed extranodal lymphoma. In the gastrointestinal tract, gastric is the commonest localization represented by MALT and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). In Brazil, despite its importance and frequency there are very few epidemiological data concerning lymphomas, specially the extranodal ones. In order to study the primary gastric lymphoma features in a Brazilian population, 60 patients were retrospectively evaluated. Thirty eight cases (63.3%) were classified as DLBCL and 22 (36.6%) as MALT lymphoma. There were no significant differences between the 2 groups in terms of sex, age, gastric symptoms, "B" symptoms, Bulky disease, bone marrow infiltration, stage, *H. pylori* infection, laboratory and endoscopic findings. Different treatment methods were adopted. The complete remission rate was 73.1% for DLBCL and 95% for MALT lymphoma. The disease free survival in 7 years was 84.8 for DLBCL and 94.1% for MALT lymphoma. The 7 year overall survival (OS) rate for DLBCL was 65.7% and 5 year OS for MALT was 92.9%. Because we could not demonstrate differences between the two histological groups, we conclude that the correct histological diagnosis is essential for choosing the best therapeutic approach.

Descriptors: Non Hodgkin's lymphoma, Lymph nodes, Retrospective study, University hospitals

1. INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas houve enorme avanço na compreensão desse grupo tão heterogêneo de doenças conhecido como Linfoma não Hodgkin (LNH), e o reconhecimento de que alguns subtipos destes tumores apresentavam patogênese, aspectos imunofenotípicos e genéticos específicos levaram à definição de entidades próprias e nortearam a *Revised European-American Classification of the Lymphoid Neoplasm* (classificação REAL) e a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) das neoplasias malignas linfóides (1,2).

Tais classificações foram um marco na história dessas neoplasias malignas, pois tornaram mais racional a compreensão dos diversos subtipos de LNH aos olhos de clínicos e patologistas, orientando condutas terapêuticas mais precisas e dirigidas para cada tipo de linfoma.

A heterogeneidade desta doença, quando comparada ao Linfoma de Hodgkin por exemplo, pode ser conferida quando observamos que, em até 40% dos casos, o LNH pode ter comprometimento extralinfonodal. Nestes casos, o trato gastrintestinal (TGI) é o local mais acometido, e representa 60% dos casos. O estômago, mesmo não possuindo tecido linfóide fisiológico, é o órgão mais comumente envolvido por linfoma no TGI (3,4). Assim, o linfoma extralinfonodal tem sido alvo de particular interesse devido à sua patogênese peculiar, complexidade diagnóstica e frequência.

Com contribuição indiscutível para o entendimento desta neoplasia maligna destacam-se Isaacson e Wright, que no início dos anos 80 observaram que os linfomas primários gástricos tinham características histológicas muito próximas às encontradas no tecido linfóide associado à mucosa (MALT – *mucosa associated lymphoid tissue*), e distintas daquelas encontradas no linfoma nodal (5). Posteriormente, o linfoma primário gástrico, composto por tecido semelhante ao MALT, foi denominado de linfoma MALT e, mais recentemente, reconhecido como linfoma da zona marginal extralinfonodal nas classificações REAL/OMS. Em um estudo clínico de relevância da Classificação REAL, o linfoma MALT representou o terceiro tipo de linfoma mais comum, demonstrando assim a necessidade do seu entendimento no contexto dos LNH como um todo (6).

Outra peculiaridade e interessante característica do Linfoma MALT gástrico está em sua patogênese e forma de tratamento. Demonstrou-se que a infecção por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) tem um papel causal nestes linfomas e que, em alguns casos, pode se obter remissão completa (RC) apenas com tratamento de erradicação da mesma (7).

Embora com história natural tipicamente indolente, o linfoma MALT gástrico pode, com estimulação antigênica persistente causada pela *H. pylori*, adquirir alterações genéticas secundárias e sofrer transformação para linfoma de alto grau, sendo então classificado como Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB). Como em alguns casos não se identifica componente de células linfóides pequenas, nem a típica lesão linfoepitelial

que caracteriza o linfoma MALT, o diagnóstico de LDGCB gástrico “de novo” também é aceito.

No Brasil, pouco se conhece sobre a epidemiologia, as características clínicas e terapêuticas do linfoma MALT. Neste estudo, propusemo-nos fazer uma análise clínica, epidemiológica e histológica do linfoma MALT gástrico em uma população de pacientes com LNH de uma única instituição.

2. OBJETIVOS

O presente estudo foi realizado com os seguintes objetivos:

- 1) Avaliar as características clínicas, epidemiológicas, endoscópicas e histológicas de pacientes portadores de linfoma gástrico que foram acompanhados de 1990 a 2004 no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).
- 2) Avaliar as taxas de RC, Sobrevida Livre de Doença (SLD) e Sobrevida Global (SG) dos pacientes portadores de linfoma gástrico tratados no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HC-FMUSP.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Aspectos gerais dos Linfomas não Hodgkin

Os LNH compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias malignas linfóides, que variam quanto à epidemiologia, patogênese, histologia, manifestações clínicas e prognóstico. Esta peculiar diversidade pode resultar em diferentes estratégias terapêuticas que vão desde protocolos contendo múltiplas drogas de variável toxicidade até a abordagem expectante conhecida como “watch and wait”. Na última década, o avanço em imunologia e genética permitiu caracterizar e individualizar subtipos específicos de LNH, previamente não identificados.

A incidência dos LNH aumenta com a idade, especialmente acima dos 40 anos, e é mais comum no sexo masculino e em caucasianos. Nos Estados Unidos da América (EUA), os LNH representam a sexta causa de morte por câncer e a quinta causa mais comum de neoplasia, com cerca de 56000 novos casos diagnosticados em 2005 (8,9). No Brasil, estima-se uma incidência de 55000 casos/ano, representando a quinta forma mais comum de neoplasia (10).

A maioria dos LNH origina-se em linfonodos. Porém, cerca de 40% dos casos têm início em sítios extralinfonodais (3). Apesar de sua alta frequência, antes de 1980 pouco se conhecia sobre o linfoma extralinfonodal.

Nos pacientes com LNH extralinfonodal, o trato gastrointestinal é o local mais comumente envolvido: 60% destes casos ocorrem no estômago, 20%

no duodeno, 10% na válvula ileocecal e menos de 10% no cólon. Embora a incidência do linfoma gástrico tenha dobrado nos últimos 10 anos, o adenocarcinoma de estômago ainda é o tumor mais comum, sendo o linfoma primário de estômago responsável por cerca de 8% de todas as neoplasias malignas do estômago (4).

Apesar do crescente interesse na patogênese e tratamento do linfoma gástrico, e da escassez de dados epidemiológicos, alguns estudos têm demonstrado aumento de 3% a 5% na incidência deste tumor ao ano (11,12).

É possível que em decorrência de diferentes critérios diagnósticos utilizados e da inclusão de casos diagnosticados antes do reconhecimento do linfoma MALT como entidade própria, é que a incidência deste linfoma na literatura seja tão variável. Na Alemanha, a incidência é de 0,8 casos/100.000 habitantes (13). Na Tunísia, local com alta incidência de neoplasias malignas de estômago, o linfoma gástrico é muito freqüente, e representa 24% de todos os tumores de estômago. Um achado interessante neste estudo é a baixa prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* nas amostras analisadas, comparada à alta freqüência de infecção da bactéria na população em geral (14). Em Feltre, Itália, a incidência é de 13,2 casos para cada 100.000 habitantes, chegando a ser comparada com linfoma nodal, tendo sido esta a primeira evidência epidemiológica sugerindo relação entre infecção por *Helicobacter pylori* e o desenvolvimento de linfoma gástrico (15). Embora o papel da *H. pylori* na patogênese dos LNH MALT esteja bem estabelecido, é possível que fatores genéticos também contribuam para o desenvolvimento da doença.

3.2 Definição de Linfoma Gástrico

Por definição, considera-se um linfoma extralinfonodal aquele que se origina em tecido linfóide não encapsulado. Entretanto, sua caracterização na prática clínica é difícil, já que não é rara a disseminação de um linfoma nodal para tecidos extralinfonodais.

A primeira definição proposta para o linfoma primário de TGI data da década de 60. Nesta época, se preconizava que a doença se restringisse a um único local extralinfonodal com seus respectivos linfonodos. Deveria excluir-se o envolvimento concomitante de adenomegalias não contíguas, fígado, baço e medula óssea. Outros autores estabeleceram que os pacientes teriam ou doença predominante em TGI ou que, na presença de adenomegalias, 75% da massa tumoral localizar-se-ia no TGI (16).

Quanto mais rigoroso o critério utilizado nos estudos, maior a probabilidade de inclusão apenas dos casos com doença localizada. Porém, a chance de incluir um linfoma nodal com disseminação extralinfonodal também seria menor.

Atualmente, com o melhor reconhecimento do linfoma gástrico, a definição mais adotada tem sido a de que o linfoma primário de estômago seja reconhecido clinicamente como uma doença predominantemente gástrica, com necessidade de tratamento direcionado para a região gástrica, mesmo que se detecte acometimento por linfoma em outros locais como pulmão e medula óssea, por exemplo.

3.3 O linfoma MALT como entidade própria

O linfoma gástrico originado do tecido linfóide associado à mucosa é considerado uma neoplasia maligna indolente de células linfóides B. Esses tumores foram descritos na década de 80 a partir de observações de semelhanças histológicas e imuno-histoquímicas entre a doença imunoproliferativa do intestino delgado (linfoma do Mediterrâneo) e o envolvimento primário de estômago por linfoma (5). Esses achados incluíram também casos de linfoma de outros sítios extralinfonodais como glândula salivar, tireóide e pulmão. Desde então, o termo linfoma MALT tem sido amplamente utilizado para caracterizar este tipo de linfoma.

Desde o início havia uma dificuldade na identificação do linfoma MALT, pois nem suas características morfológicas nem seu comportamento clínico se assemelhavam ao de outro linfoma nodal de baixo grau de acordo com a classificação de *Kiel*. O linfoma MALT não foi incluído na classificação da *Working Formulation for Clinical Usage*, mas foi reconhecido como entidade própria na classificação REAL e, mais recentemente, na classificação da OMS, como Linfoma da Zona Marginal Extralinfonodal (1,2).

Em estudo internacional realizado para estabelecer a relevância clínica da classificação Real, os casos de linfoma MALT representaram 7,6% do total de todos os linfomas, ficando assim entre um dos três tipos mais freqüentes de LNH (6).

3.4 Etiopatogênese e patologia molecular

3.4.1 A relação entre *Helicobacter pylori* e linfoma MALT gástrico

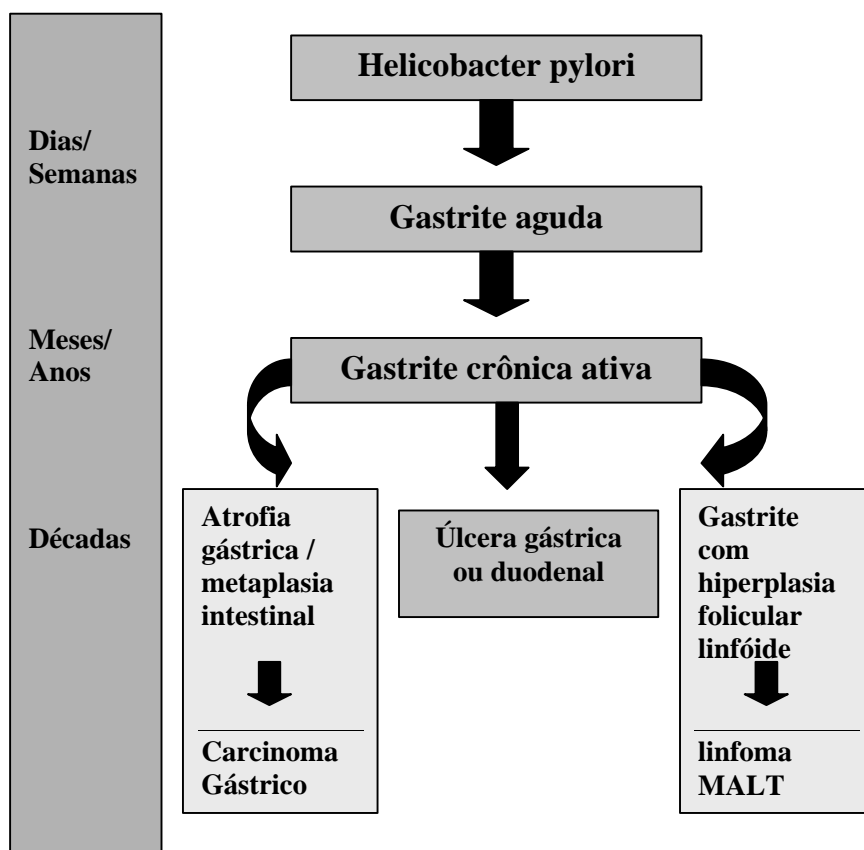
Apesar da existência de microorganismos espiralados no estômago humano já ter sido descrita no século passado, foi apenas no início dos anos 80 que Warren e Marshall isolaram uma bactéria em pacientes com gastrite crônica ativa, doença ulcerosa gástrica e duodenal, e a associaram a um possível agente etiológico para essas doenças (17). Originalmente chamado *Campylobacter pyloridis*, teve seu nome mudado para *Campylobacter pylori* e posteriormente para *H. pylori*.

O *H. pylori* é uma bactéria gram negativa, espiralada e ubíqua, considerada o agente mais comum de infecção crônica do ser humano. As principais vias de transmissão são a oral-oral e a fecal-oral, principalmente entre familiares na infância, e diretamente associada a más condições sócio-econômicas, de higiene e saneamento básico. A prevalência de infecção por *H. pylori* parece aumentar com a idade e estudos epidemiológicos têm demonstrado uma diferença significativa entre as diferentes populações. Nos EUA a prevalência é menor do que 20% aos 20 anos de idade, e sobe para 50% aos 50 anos (18). No Japão, cerca de 20% dos indivíduos menores de 20 anos de idade estão infectados pela bactéria, atingindo pico de 80% aos 40 anos (19). Já em algumas regiões da África, esse número pode chegar a 100% (20).

No Brasil, através de sorologia para *H. pylori*, Souto e colaboradores encontraram prevalência de 84,7% de positividade em adultos moradores da zona rural no Mato Grosso, e de 68,2% em doadores voluntários de sangue em Salvador, Bahia. No sul do país, de 96 indivíduos submetidos a endoscopia com biópsia, a prevalência de infecção por *H. pylori* foi de 78,1% e a associação entre gastrite e infecção pela bactéria chegou a 96,6% dos casos (21,22,23).

O desenvolvimento de doenças associadas ao *H. pylori* requer várias etapas, podendo levar anos até o aparecimento da doença. Na etapa inicial, que pode durar dias ou semanas, após a ingestão oral da bactéria, posterior penetração no muco e multiplicação, há liberação de agentes quimiotáticos e migração de polimorfonucleares para a lâmina própria e epitélio. Subseqüentemente, há aumento do número de linfócitos e plasmócitos, ocorrendo a cronificação da gastrite. A gastrite neutrofílica aguda é então substituída pela gastrite crônica ativa. Quando não tratada, a gastrite crônica pode persistir por anos em diferentes graus de atividade e cronicidade, e resultar em úlcera gástrica ou duodenal. Alguns indivíduos evoluem com atrofia gástrica e metaplasia intestinal, conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. Além disso, a infecção pelo *H. pylori* pode induzir a formação de folículos linfóides na mucosa gástrica, fornecendo microambiente adequado para o desenvolvimento de linfoma (Figura 1). Desde 1994, a *H. pylori* tem sido reconhecida como carcinógeno do tipo 1 para câncer de estômago pela Agência Internacional para pesquisa de Câncer.

Figura 1. Modelo de desenvolvimento das doenças associadas ao *H. pylori**



* Modificado do Gastrointestinal Lymphoma – (24)

Como não existe tecido linfóide no estômago normal, a associação entre o MALT gástrico e *H. pylori* foi verificada há quase 20 anos atrás, a partir da constatação de que a infecção crônica por esta bactéria promoveria o aparecimento do MALT adquirido no estômago (25).

O acúmulo de tecido linfóide no estômago seria então condição essencial para o desenvolvimento do linfoma MALT, explicando a paradoxal ocorrência desta neoplasia em um órgão desprovido de tecido linfóide.

Desde então, diversos trabalhos baseados em achados clínicos, epidemiológicos e moleculares têm demonstrado o papel da *H. pylori* na patogênese do linfoma MALT gástrico.

Uma das primeiras evidências dessa associação foi mostrada por um estudo epidemiológico realizado na Itália. Foram comparadas três comunidades Britânicas, concluindo-se que há 13 vezes mais casos de linfoma primário de estômago na Itália. Nessa região, 87% dos casos de gastrite estavam associados à infecção por *H. pylori* (15).

Wotherspoon e colaboradores identificaram, em estudo retrospectivo de 110 pacientes acometidos por linfoma MALT gástrico, a presença de *H. pylori* em 92% dos casos (26).

Posteriormente, um estudo demonstrou que pacientes com linfoma gástrico tinham mais freqüentemente infecção prévia por *H. pylori* do que o grupo-controle, corroborando a hipótese de que a gastrite por *H. pylori* seria condição pré-linfomatosa (27).

Em São Paulo, em um estudo retrospectivo de 22 casos de linfoma gástrico submetidos a revisão histológica e pesquisa de *H. pylori*, 13 foram classificados histologicamente como linfoma MALT, e pôde-se identificar a presença da bactéria em 92,3% dos casos (28).

Evidências mais diretas da *H. pylori* na patogênese do linfoma gástrico foram confirmadas por ensaios clínicos e de biologia celular. Amostras de

células B obtidas após ressecção de LNH MALT gástrico proliferaram e aumentaram a expressão de interleucina-2 e de imunoglobulina tumoral específica quando submetidas à cultura com *H. pylori*. Isso parece estar relacionado à presença de células T não-tumorais pois, com a remoção dessas células da cultura, mesmo na presença da bactéria, todos os índices de proliferação celular diminuíram intensamente, com conseqüente morte celular. Neste mesmo ensaio, células de linfoma MALT de tireóide e de linfoma gástrico de alto grau também foram analisadas, mas não se comportaram da mesma maneira quando em cultura. No caso das células de LNH de alto grau, a proliferação celular não foi influenciada pela ausência de *H. pylori* ou de linfócitos T (29).

Outra evidência da participação da *H.pylori* na patogênese do linfoma MALT gástrico foi evidenciada por um estudo clinico no qual cinco, de um total de seis pacientes tratados apenas com antibioticoterapia para *H. pylori*, obtiveram RC (7).

Em outro estudo, de 26 pacientes portadores de linfoma MALT submetidos à erradicação da bactéria, 15 (60%) entraram em RC (30).

Na Suíça, um estudo de prevalência de infecção por hepatite C e *H. pylori* em pacientes com LNH demonstrou que a presença do vírus da hepatite C não estava associada ao linfoma MALT. Porém, a presença de anticorpos anti-*H. pylori* estava significativamente associada a este linfoma (31).

Com grande parte da população mundial infectada pela *H. pylori*, e apenas uma pequena fração desenvolvendo doença ulcerosa péptica,

adenocarcinoma gástrico e linfoma MALT, um dos desafios atuais é o de se tentar estabelecer os fatores relacionados à bactéria ou ao hospedeiro, associados ao desenvolvimento dessas doenças.

O primeiro gene da *H. pylori* associado com o aumento de risco de câncer gástrico identificado foi o “citotoxin-associated gen A” (CagA). Parsonnet demonstrou que pacientes infectados por cepas CagA+ possuíam três vezes mais chance de desenvolver adenocarcinoma gástrico do que pacientes infectados com cepas CagA-. Além disso, os pacientes infectados por cepas *H. pylori* CagA- não tinham aumento significativo de desenvolvimento de câncer gástrico quando comparados a indivíduos não infectados (32).

Com relação ao linfoma gástrico, inicialmente observou-se que pacientes portadores de LNH MALT *H. pylori*+ tinham mais infecção por cepas CagA+ do que pacientes com gastrite crônica ativa *H. Pylori*+ (33).

Em pacientes com diagnóstico de linfoma MALT, gastrite crônica ativa e linfoma de alto grau gástrico submetidos à pesquisa de *H. pylori* CagA+, foi verificada frequência maior de cepas CagA+ em casos de linfomas agressivos do que em gastrite crônica ou em casos de linfoma MALT, sugerindo um possível papel de cepas CagA+ na patogênese do linfoma de alto grau (34).

Ainda que outros estudos não tenham encontrado correlação direta entre linfoma MALT e cepas de *H. pylori* CagA+ e, com dados relacionados aos fatores de virulência da bactéria inconclusivos, um trabalho recente com 417 casos de linfoma MALT de vários sítios demonstrou associação

significativa entre a presença de cepas CagA+ e da t(11;18) em casos de linfoma MALT de estômago. Nesse estudo, os autores sugerem que cepas *H. pylori* CagA+ causam intensa resposta inflamatória, com produção de citocinas, principalmente interleucina-8, potente ativadora de neutrófilos. Os neutrófilos ativados produziram espécies reativas de oxigênio, as quais oxidam e danificam o DNA celular, com conseqüente instabilização cromossômica, facilitando o aparecimento da t(11;18) (35).

Embora a grande maioria das infecções gástricas sejam causadas pela *H. pylori*, pequena porcentagem dos casos tem sido atribuída à infecção por *H. heilmannii*, bactéria comumente encontrada em primatas, porcos e mamíferos carnívoros. Apesar de causar gastrite menos intensa do que a causada pela *H. pylori*, um estudo com 202 indivíduos infectados por *H. heilmannii* constatou maior incidência de linfoma MALT entre indivíduos infectados pelo *H. heilmannii* do que pela *H. pylori* (36). Modelos animais de infecção por *H. heilmannii* demonstraram desenvolvimento de linfoma MALT histológico (lesão linfoepitelial) e clinicamente semelhante ao observado nos seres humanos. Portanto, é possível que a infecção por *H. heilmannii* possa causar linfoma MALT à semelhança dos LNH causados pela *H. pilory* (37).

Da mesma forma, pacientes com linfoma MALT secundários à infecção por *H. heilmannii* também entraram em remissão completa do linfoma após tratamento de erradicação da bactéria (38).

3.4.2 Patologia Molecular dos Linfomas MALT

Existem poucos relatos de estudos citogenéticos em linfoma gástrico, provavelmente devido à natureza extralinfonodal das amostras, pouca disponibilidade de tecido fresco e difícil crescimento *in vitro*.

Como em outras neoplasias, o desenvolvimento do linfoma gástrico é caracterizado por uma série de alterações genéticas que terminam na formação de células neoplásicas de crescimento autônomo.

A anormalidade genética numérica mais freqüentemente associada ao linfoma MALT é a trissomia do cromossomo 3 (+3), detectada em até 60% dos casos. No entanto, essa alteração genética não é exclusiva dos linfomas gástricos, e não foi confirmada em estudos posteriores (39,40).

Recentemente, a $t(11;18)(q21;q21)$ foi encontrada em 30% a 50% dos casos de linfoma MALT. Nesta translocação, há fusão do gene inibidor de apoptose API2, localizado no cromossomo 11 e do gene MLT, localizado no cromossomo 18, resultando na inibição das proteínas pró-apoptóticas caspases 3, 7 e 9 e ativação do fator oncogênico nuclear KB (NF-KB). Essa anormalidade foi descrita até o momento apenas no LNH MALT e não foi encontrada no linfoma da zona marginal esplênica ou nodal ou no linfoma de alto grau do estômago (41,42). Embora comum, a freqüência com que a $t(11;18)$ é encontrada no linfoma MALT é bastante variável. Pode ser detectada em 30% e 40% dos LNH MALT de estômago e de pulmão, respectivamente, não tendo sido detectada em nenhum dos casos de LNH MALT de tireóide e de glândula salivar (35,43).

Embora a t(11;18) seja mais comumente observada em casos de linfoma com disseminação local e sistêmica, e nos casos resistentes à erradicação da *H. pylori*, raramente é encontrada no linfoma MALT transformado para alto grau (44,45,46). Esta peculiaridade permite questionar a existência de associação entre o linfoma gástrico MALT e LDGCB gástrico. Surgem então duas hipóteses: ou o linfoma MALT gástrico com t(11,18) transforma-se pouco para alto grau, ou o LDGCB deve ser considerado um linfoma “de novo”, com histogênese distinta do linfoma MALT.

A t(1;14) também pode ser encontrada no linfoma MALT, porém, em menor frequência. Essa anormalidade pode conferir ao tumor maior crescimento autônomo, em consequência da hiperexpressão de uma forma mutada do gene bcl-10, localizada no núcleo dos linfócitos neoplásicos, em contraposição aos linfócitos normais, nos quais situa-se no citoplasma (47,48).

Há casos de ocorrência simultânea da t(11;18) e expressão nuclear de bcl-10 em LDGCB gástrico. Estudo recente demonstrou que alguns casos de linfoma gástrico, em que havia a t(11;18) e expressão nuclear de bcl-10, tiveram maior tendência à disseminação para linfonodos locais e à distância (49). Esses dados sugerem que as propriedades oncogênicas dessas duas anormalidades podem ser sinérgicas.

Alterações no gene p53 também podem influenciar o desenvolvimento do linfoma MALT gástrico. A inativação parcial desse gene parece estar relacionada ao desenvolvimento do linfoma MALT e sua inativação completa

estaria relacionada à transformação para linfoma gástrico de alto grau histológico (50).

A hiperexpressão da proteína bcl-6 também pode ser observada em alguns casos de linfoma gástrico de alto grau histológico (51).

3.5 Aspectos histológicos e imunofenotípicos

3.5.1 Histologia

Por definição, o linfoma MALT é considerado um linfoma de baixo grau histológico. Na histologia, observamos células de tamanho pequeno a médio, que se assemelham a centrócitos. As células neoplásicas podem apresentar características monocitóides ou linfoplasmocíticas, podendo haver predomínio de qualquer desses achados ou a coexistência de ambas no mesmo tumor. Algumas células grandes esparsas podem ser encontradas (Figura 2).

Tipicamente, podemos encontrar a lesão linfoepitelial que se caracteriza pela invasão das glândulas gástricas por agregados de células tumorais (Figura 3).

Já no linfoma de alto grau histológico as lesões linfoepiteliais são raramente encontradas. Mais freqüentemente observam-se linfócitos grandes, como centroblastos, imunoblastos e plasmablastos (52).

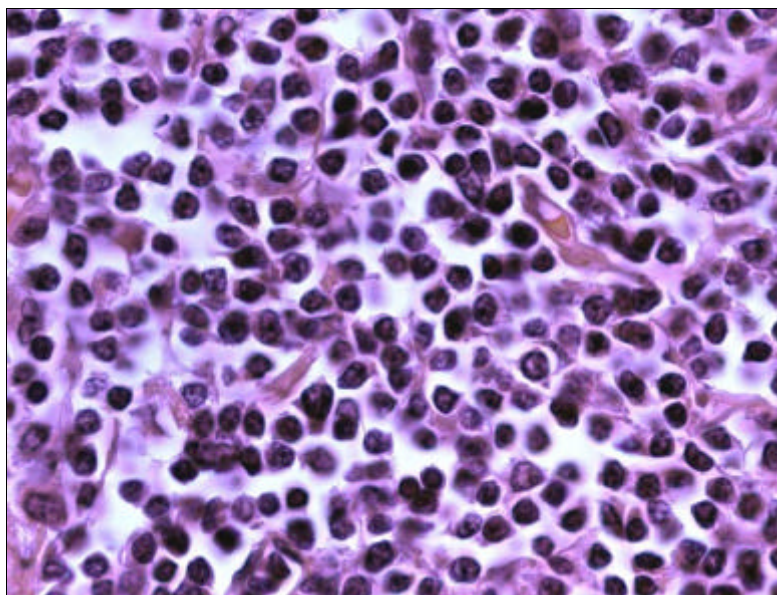


FIGURA 2 – LN H MALT HE 1000X

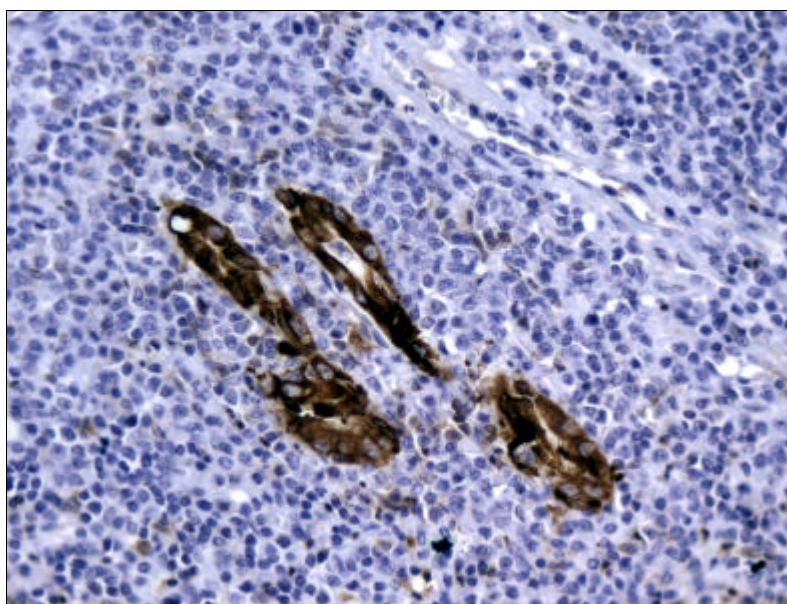


FIGURA 3 – LN H MALT - Lesão linfoepitelial HE400x

A definição histológica na biópsia gástrica pode ser difícil, pois não é raro o achado concomitante de áreas de grandes células no linfoma MALT e pequenas células em casos de linfoma de alto grau, sugerindo transformação de um linfoma de baixo grau para alto grau. Essa transformação foi bem descrita em outros linfomas de baixo grau nodal, como a transformação do linfoma folicular (LF) e leucemia linfóide crônica (LLC) para linfoma de alto grau.

Em estudo realizado com 10 amostras de gastrectomia, em que havia a coexistência de ambos os componentes histológicos, pôde-se demonstrar a expressão da mesma imunoglobulina (Ig) de superfície após análise imunohistoquímica, confirmando a transformação de linfoma de baixo grau para alto grau (53). Recentemente, a relação clonal entre pequenas e grandes células de linfoma MALT gástrico também foi relatada (54).

Não é raro que em algumas revisões de linfoma gástrico o achado histológico predominante seja o de LDGCB. No entanto, alguns trabalhos mais recentes registraram incidência maior de casos de linfoma gástrico de baixo grau. Isto pode ser explicado pelo fato de que, antigamente, o linfoma de baixo grau de estômago era erroneamente diagnosticado como hiperplasia linfóide ou "pseudolinfoma". Contudo, hoje é incontestável a interpretação desta doença como neoplasia, visto que a monoclonalidade, a disseminação para linfonodos regionais e à distância, e a transformação para linfoma de alto grau puderam ser demonstradas. De acordo com a classificação da OMS, o linfoma MALT deve ser diagnosticado apenas em casos de baixo grau histológico. Em casos de linfoma de baixo grau com

aumento nas áreas de grandes células, dado sugestivo de transformação de um linfoma indolente para um linfoma agressivo, estes devem ser classificados como LDGCB. Como em alguns casos não há células pequenas, a ocorrência de LDGCB “de novo” também é aceita pela classificação da OMS.

Um estudo que propôs a estratificação histológica desses tumores concluiu que a presença de um componente de grandes células em um linfoma MALT de baixo grau histológico resultava em piora na sobrevida global (55). No entanto, esta separação histológica não é adotada atualmente na prática clínica devido a sua baixa reprodutibilidade.

3.5.2 Imunofenotipagem

O linfoma MALT gástrico apresenta imunofenotipagem típica de células da Zona Marginal. Expressa antígenos pan-B CD20, CD79a, e marcadores de células B maduras CD21 e CD35. Pode ser bcl-2+, CD43+, mas geralmente não expressa os antígenos CD5, CD23 e ciclina D1.

As células do Linfoma MALT expressam Ig de superfície, menos freqüentemente Ig citoplasmática e têm restrição de cadeia leve (comumente Kappa). A expressão de IgM é a mais freqüente, seguida de IgA e raramente IgG. Têm baixo índice de proliferação, com baixa expressão de Ki67. Na maioria dos casos de linfoma MALT de estômago, existe um número significativo de linfócitos T CD4+, corroborando a hipótese de que as células T não tumorais promovem o crescimento das células B (56).

3.6 Aspectos clínicos e abordagem diagnóstica

3.6.1 Manifestações clínicas

O linfoma gástrico é clinicamente distinto dos linfomas nodais. Com idade média, ao diagnóstico, de 60 anos, e discreto predomínio do sexo masculino, a maior parte dos pacientes apresenta-se com queixas dispépticas inespecíficas, sendo a dor epigástrica o achado principal, ocorrendo em mais de 70% dos casos. Inapetência, náuseas, vômitos, hematêmese e melena também podem ocorrer, mas em menos da metade dos casos (57,58,59). A presença de sintomas B – febre, sudorese e emagrecimento superior a 10% do peso corporal em 06 meses, é incomum e ocorre em menos de 10% dos casos. Quando presente, é mais comum no LDGCB. Níveis elevados de desidrogenase láctica (DHL), considerado um marcador de mau prognóstico no linfoma nodal, e aumento de β_2 microglobulina (β_2 M) ao diagnóstico são eventos infreqüentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos de LNH MALT gástrico. No entanto, nos LDGCB esse número pode chegar a 30% dos casos. (60,61).

Em comparação ao linfoma nodal indolente, que ao diagnóstico freqüentemente acomete diversas cadeias de linfonodos e medula óssea, o linfoma de estômago tem tendência a permanecer localizado por longo tempo. Entretanto, a disseminação pode estar presente em até um terço dos pacientes, ao diagnóstico (62). Embora a maior parte dos pacientes apresente-se com estágio precoce ao diagnóstico, quando se disseminam,

as células tumorais tendem a ocupar a zona marginal dos linfonodos. Menos freqüentemente infiltram a zona marginal esplênica e a mucosa intestinal (63,64).

3.6.2 Diagnóstico

Devido ao quadro clínico inespecífico, a endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia é a principal abordagem diagnóstica inicial. Para o diagnóstico correto seria adequada a realização de múltiplas biópsias em virtude da distribuição multifocal do tumor e para afastar áreas de linfoma de alto grau de permeio. Todos os quadrantes gástricos devem ser biopsiados, incluindo áreas com aspecto endoscópico normal. Biópsia mais profunda pode afastar ou confirmar hipótese de infiltração de submucosa, especialmente em serviços desprovidos de ultra-sonografia endoscópica.

Na endoscopia, observam-se mais freqüentemente lesões ulceradas, gastrite eritematosa, erosões e pólipos, sendo o antro gástrico a região mais envolvida. O acometimento do estômago pode ser multifocal. A presença de grandes massas tumorais do tipo *Bulky* é rara e quando presentes, mais comumente representam casos de linfoma de alto grau. Como não exista um padrão endoscópico típico de acometimento por LNH gástrico, o diagnóstico inicial pode variar de gastrite a carcinoma. Porém não é raro que o linfoma indolente tenha um aspecto endoscópico de lesão ulcerosa benigna e que o linfoma de alto grau tenha um aspecto “maligno”, tipo carcinomatoso (60).

Nos últimos anos, técnicas de biologia molecular têm sido amplamente usadas para detecção de doença residual mínima (DRM) em neoplasias hematológicas. Devido à dificuldade no diagnóstico diferencial entre gastrite crônica por *H. pylori* e linfoma MALT, a utilização da técnica de PCR (polymerase chain reaction) tem sido utilizada tanto no diagnóstico como no seguimento de pacientes tratados com erradicação de *H. pylori*.

Embora a OMS preconize a utilização de análise molecular para confirmar ou excluir linfoma MALT em casos de histologia duvidosa, essa abordagem tem sido questionada em vários trabalhos visto que a presença de monoclonalidade sem evidência histológica de linfoma tem sido bem demonstrada em casos de gastrite com folículos linfóides apenas, o que talvez levasse ao aumento desnecessário na abordagem terapêutica desses pacientes. Com relação ao seguimento desses pacientes e a utilização da técnica de PCR, a persistência de população B monoclonal não esteve necessariamente correlacionada com uma maior taxa de recidiva. Provavelmente estudos com seguimentos mais longos serão necessários, devido à natureza indolente dessa neoplasia. Portanto, a histologia ainda é o padrão-ouro no diagnóstico dos linfomas gástricos (65,66).

3.6.3 Diagnóstico diferencial

A distinção do linfoma MALT gástrico de outros linfomas B de células pequenas é importante em virtude das diferenças no tratamento e prognóstico. A principal ferramenta no diagnóstico diferencial é a combinação da histologia e imuno-histoquímica. Os Linfomas da Zona do Manto (LZM), LF e a LLC são os principais diagnósticos diferenciais.

Embora os aspectos histológicos do LZM possam ser muito semelhantes ao Linfoma MALT, a expressão de CD5 e de ciclina D1 é característica dos LZM. Na LLC, a linfocitose no sangue periférico e a expressão de CD5 e CD23 confirmam o diagnóstico. O LF pode ser de difícil diagnóstico diferencial, pois embora a lesão linfoepitelial seja típica do LNH MALT, também pode ser encontrada no LF primário de estômago. Nestes casos, a pesquisa da expressão do antígeno CD10 pode ser útil, pois sua presença está associada ao LF (67).

Por outro lado, nem sempre é possível distinguir um infiltrado linfóide benigno de uma infiltração por linfoma MALT apenas pela histologia, especialmente em casos com grande infiltração linfóide. Nestes casos, o sistema de escore publicado pela OMS deve ser aplicado (Tabela 1).

Tabela 1 – CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LNH MALT GÁSTRICO

ESCORE	DIAGNÓSTICO	PADRÃO HISTOLÓGICO
Zero	Normal	Células plasmáticas esparsas na lâmina própria. Sem folículo linfóide
1	Gastrite crônica ativa	Pequenos ninhos de linfócitos na lâmina própria. Sem folículo linfóide
2	Gastrite crônica ativa e formação linfóide folicular florida	Folículos linfóides proeminentes com zona do manto e de células plasmáticas ao redor. Sem lesão linfoepitelial
3*	infiltrado linfóide suspeito, provavelmente reacional	Folículo linfóide cercado por linfócitos pequenos infiltrando difusamente a lâmina própria e ocasionalmente o epitélio
4*	Infiltrado linfóide suspeito, provavelmente linfoma	Folículo linfóide cercado por céls da zona marginal com infiltração difusa da lâmina própria e epitélio em pequenos grupos
5	LNH MALT	Denso infiltrado por células da zona marginal em lâmina própria com lesões linfoepiteliais proeminentes

*Nas categorias 3 e 4, é necessária a confirmação de monoclonalidade B por técnicas imunofenotípicas ou de biologia molecular para excluir ou confirmar LNH MALT.

Os métodos de imunofenotipagem e/ou moleculares para detecção de monoclonalidade é recomendada pela OMS em casos borderline (escore 3 ou 4) (2).

3.7 Estadiamento

O subtipo histológico, a extensão da doença e os fatores de prognóstico são os principais determinantes da terapêutica a ser adotada.

Estadiamento clínico incorreto pode implicar em terapêutica inadequada, refletindo-se diretamente nas chances de cura do paciente. Isto é particularmente importante no linfoma gástrico, caso se opte por tratamento cirúrgico, por exemplo. A padronização da extensão da doença para a comparação de diferentes estratégias terapêuticas entre os diversos centros também é imprescindível.

Os procedimentos usados no estadiamento de linfoma nodal, como tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve e biópsia de medula óssea, devem ser usados de forma sistemática também no linfoma gástrico.

De forma dirigida, em virtude do papel da *H. pylori* na patogênese do linfoma gástrico, a pesquisa da bactéria por técnica histológica deve sempre ser realizada. O exame criterioso do anel de Waldeyer está indicado em virtude da relação do linfoma gástrico com este tecido (68).

A análise da extensão local da doença é mais eficaz pela ultrasonografia endoscópica. Este exame permite avaliar a profundidade da lesão na parede gástrica, podendo ser utilizada como preditor de resposta à erradicação da *H. pylori* (69).

O estadiamento do LNH baseia-se nos critérios de Ann Arbor, propostos originalmente para o linfoma de Hodgkin, no início da década de 70 (70). A aplicabilidade desse sistema para o LNH tem sido questionada e embora

haja controvérsias acerca do melhor sistema de estadiamento para o linfoma gástrico, e o clássico esquema de Ann Arbor modificado por Musshoff ainda hoje seja utilizado por alguns autores, existe uma tendência atual para adotar o sistema proposto na 5ª. Conferência Internacional de Linfoma, em Lugano-Suíça, 1993 (71) (Tabela 2)

Esse sistema de estadiamento tem a vantagem de utilizar como base a classificação de Ann Arbor. Nesta classificação, uma das recomendações propostas é a de que o sufixo “E” seja utilizado para assinalar doença extralinfonodal. Na classificação de Lugano, o sufixo “E” denota lesão que se estende além do TGI, envolvendo órgãos adjacentes. O estágio III é excluído. Caso exista doença nodal supradiaphragmática, o estágio deve então ser considerado IV.

Tabela 2 – ESTADIAMENTO DE LUGANO (REF 71)

ESTADIO I – Tumor restrito ao TGI

Sítio primário único ou lesões múltiplas

ESTADIO II – Tumor primário de TGI com invasão de abdômen

envolvimento nodal:

II₁ – acometimento nodal local (paragástrico)

II₂ – acometimento nodal à distância (paraaórtico / pericaval)

ESTADIO IIE – Invasão de órgãos adjacentes*

ESTADIO IV – Envolvimento extralinfonodal disseminado ou lesão em TGI com nodal supradiaphragmático

*recomenda-se descrição do local de envolvimento – ex: IIE (pâncreas); IIE (cólon). TGI (trato gastrointestinal).

3.8 Aspectos terapêuticos

O tratamento do linfoma gástrico conta com extensa literatura publicada e diversas propostas terapêuticas, variando de antibioticoterapia para erradicação da *H. pylori*, cirurgia, radioterapia, poliquimioterapia, tratamentos combinados até a imunoterapia com anticorpo monoclonal anti CD-20 tem sido utilizada.

Existem duas situações em que o tratamento do linfoma MALT parece estar bem estabelecido. Os casos com doença localizada e comprometimento superficial da mucosa gástrica, onde a erradicação da *H. pylori* parece ser a melhor opção. No extremo oposto encontram-se pacientes com doença avançada, que devem ser tratados de forma semelhante a outros linfomas nodais indolentes.

Nos pacientes com doença local avançada, refratários à erradicação da *H. pylori*, ou sem esta bactéria, não há consenso em relação ao melhor tratamento. Tendo em vista a natureza indolente da doença e os excelentes resultados com várias terapêuticas, o tratamento pode variar de acordo com a idade e o estado funcional (EF) do paciente. A longa sobrevida, os possíveis efeitos colaterais e a qualidade de vida do paciente devem ser considerados na decisão terapêutica.

3.8.1 Erradicação da *Helicobacter pylori*

O primeiro relato de regressão do LNH gástrico após terapia de erradicação de *H. pylori* data de 1993, quando Wotherspoon e colaboradores descreveram regressão deste tipo de linfoma em pacientes tratados apenas com antibióticos. Neste trabalho, seis pacientes com infecção por *H. pylori* e Linfoma MALT foram selecionados e tratados com ampicilina, metronidazol e bismuto ou omeprazol, e acompanhados com EDA e biópsia no 1º, 2º, 4º. e 10º mês após o término do tratamento. Durante o seguimento, as amostras obtidas por biópsia não demonstraram evidência histológica ou molecular de linfoma. No 6º paciente, a biópsia exibia persistência de um infiltrado residual sugestivo de linfoma, e a análise por PCR demonstrou persistência de fraca banda clonal, porém menor em relação ao diagnóstico (7).

Em outro estudo prospectivo, 26 pacientes com LNH MALT estágio IE e *H. pylori*+ foram tratados com antibióticos. Destes, um havia sido tratado com esquema CHOP, mas apresentou recidiva local e foi incluído no estudo. Embora com taxa de erradicação da bactéria de 96%, a regressão do linfoma foi obtida em 15 pacientes (60%), incluindo o paciente com recidiva após quimioterapia. Neste estudo, em apenas oito pacientes houve regressão histológica completa do linfoma verificado na 1ª. biópsia. Porém, em nova biópsia realizada após três meses, mais sete pacientes demonstraram ausência de linfoma, sugerindo que em alguns casos pode ser necessário um período maior de acompanhamento para obtenção de resposta completa (30).

Na mesma época, o grupo Alemão de estudo de linfoma MALT publica taxa de RC de 70% em 33 pacientes tratados com antibióticos (72).

Steinbach e cols, em estudo prospectivo com 34 pacientes com LNH MALT submetidos à erradicação da bactéria, 41% (14 pacientes) obtiveram RC. Porém, apenas 28 pacientes tinham infecção por *H. pylori* documentada, com 14 (50%) respondendo ao esquema de erradicação da bactéria. Neste estudo, mesmo sendo *H. pylori* negativos, seis pacientes foram tratados com antibioticoterapia, com 100% de falha terapêutica (73).

Assim, diversos grupos vêm reproduzindo estes resultados, com diferentes taxas de RC (50% a 80%). Um dos maiores estudos prospectivos de linfoma MALT gástrico, com 95 pacientes, demonstrou RC de 62% dos pacientes tratados com erradicação da *H. pylori* (74).

Com base nas diferentes taxas de resposta com a erradicação da *H. pylori*, muito se postula acerca de quais seriam os fatores preditores de regressão do linfoma a partir desta modalidade terapêutica. Sabe-se que existe menor eficácia do tratamento antibiótico de erradicação para *H. pylori* em pacientes com doença localmente avançada (infiltração de camadas mais profundas), em grandes tumores com massas tipo *Bulky* e em casos de linfoma com aumento em áreas de grandes células (75). Além disso, mesmo em estádios precoces ao diagnóstico, pacientes que apresentam a t(11,18) parecem não responder ao tratamento de erradicação da *H. Pylori* (44).

3.8.2 Fatores de prognóstico para erradicação da *Helicobacter pylori*.

Em vista do número de casos em que não se obtém RC após erradicação da *H. pylori*, algumas variáveis prognósticas vêm sendo estudadas e parecem induzir falha terapêutica ao tratamento da bactéria. Essas variáveis envolvem aspectos histológicos, citogenéticos e também padrão de acometimento local pelo tumor.

Embora a relevância clínica do grau histológico tenha sido demonstrada em trabalhos separando os pacientes em quatro grupos distintos de acordo com os achados histológicos, nos quais a presença de áreas de grandes células em linfoma MALT teve impacto negativo na SG comparando-se aos casos sem essas áreas de grandes células, a pouca reprodutibilidade desses critérios morfológicos os torna de valor questionável (55,76).

Apesar disso, além de relatos anedóticos demonstrando RC em LDGCB tratados com erradicação da *H. pylori*, em um estudo publicado por Nakumura e cols, a respeito de pacientes com ou sem áreas de grandes células que foram tratados com erradicação do *H. pylori*, a única variável prognóstica para resposta do linfoma pelo uso de antibióticos foi o padrão de invasão da parede do estômago avaliada por ultra-sonografia endoscópica (69,77,78).

Embora cerca de 30% dos pacientes com LDGCB se apresentem com estádios precoces ao diagnóstico, eles devem sempre ser tratados com esquema poliquimioterápico já que com radioterapia isolada a recidiva

sistêmica é 20% superior à combinação de quimioterapia e radioterapia, com SLD inferior a 50% (79).

Para a maioria dos pacientes com LDGCB, que se apresenta com estágio avançado ao diagnóstico, embora adotado há mais de 20 anos, o clássico esquema CHOP deve ser utilizado visto que mesmo quando comparado a esquemas de 3ª. geração, demonstrou superioridade em termos de custo e toxicidade, sem diferença estatisticamente significativa quanto a RC, SLD e SG (80). Mais recentemente, a associação do anticorpo monoclonal anti CD-20 ao esquema quimioterápico trouxe um aumento na SG em um alguns grupos de pacientes com LDGCB (81).

Outro fator prognóstico adverso à erradicação de *H. pylori* é a presença da t(11;18). Em um grupo de pacientes com linfoma gástrico localizado, detectou-se o gene híbrido API2-MLT em 9 (75%) de 12 pacientes que não responderam ao tratamento antibiótico, mas não foi encontrado em nenhum dos 10 pacientes respondedores. Mesmo em estádios precoces ao diagnóstico, pacientes que apresentam a t(11,18) parecem não responder ao tratamento de erradicação bacteriana (44).

As características presentes na ultra-sonografia endoscópica também são capazes de predizer a chance de cura com o tratamento de erradicação da *H. pylori*. O grupo francês de estudo de linfomas digestivos demonstrou em estudo multicêntrico com 44 pacientes selecionados para tratamento com antibiótico, que a maior taxa de resposta (78% dos casos), foi obtida nos casos com acometimento apenas da mucosa. Quando havia comprometimento de submucosa, muscular própria e serosa, a taxa de

resposta foi de 43%, 20% e 25% respectivamente. Nenhum dos pacientes com adenomegalia perigástrica respondeu ao tratamento de erradicação bacteriana (82).

3.8.3 Tratamento cirúrgico

Muito adotada no passado, atualmente o papel preciso da cirurgia tem sido questionado. Acreditava-se que a cirurgia deveria ser realizada para melhor controle local da doença, com menor risco de sangramentos e perfurações relacionadas ao tratamento. Um dos possíveis motivos para seu abandono é o melhor entendimento da doença. Por ser multifocal, caso se opte por uma conduta cirúrgica, a gastrectomia total deveria ser o procedimento de escolha. Contudo, além do risco inerente ao ato cirúrgico, essa opção de tratamento acarreta piora na qualidade de vida do indivíduo.

Em um estudo retrospectivo comparando pacientes submetidos apenas a tratamento cirúrgico ou cirurgia combinada com outras terapêuticas (quimioterapia, radioterapia), não houve diferença estatisticamente significativa (58). Outro estudo prospectivo de 208 pacientes submetidos a cirurgia ou tratamento conservador não demonstrou superioridade nos resultados de pacientes tratados cirurgicamente (83).

3.8.4 Radioterapia

Embora exista literatura escassa, os poucos trabalhos publicados demonstram resultados favoráveis com a utilização da radioterapia (RXT) no linfoma MALT gástrico.

Excluindo-se os casos de doença localizada com infecção por *H. pylori* documentada, a RXT pode ser adotada nos casos em que há falha terapêutica após tratamento antibiótico, ou em casos de doença localizada sem evidência de infecção pela bactéria.

Em estudo prospectivo de 17 pacientes com linfoma gástrico MALT estádios I e II tratados com RXT exclusiva, a taxa de sobrevida livre de evento (SLE) foi de 100% após seguimento de 27 meses. Neste estudo, cinco dos 17 pacientes tinham infecção prévia por *H. pylori* documentada e foram incluídos no estudo após falha no tratamento antibiótico. Com toxicidade aguda leve (náuseas em oito pacientes e refluxo em um paciente), a RXT mostrou-se uma proposta terapêutica eficaz (84). Outros autores, apesar do pequeno número de casos, demonstraram resultados semelhantes mesmo com seguimento longo (85,86).

Em estudo recente de linfoma MALT de diferentes sítios tratados com radioterapia, nenhum dos casos de linfoma MALT em estômago ou em tireóide apresentou recidiva, sugerindo que talvez nesses locais exista melhor resposta terapêutica à RXT (87).

3.8.5 Quimioterapia

São raros os trabalhos avaliando o papel da quimioterapia (QT) isolada no linfoma gástrico. Talvez isso ocorra pelo fato de que mais comumente esses linfomas eram tratados em associação com outras modalidades terapêuticas, como cirurgia e radioterapia. Além disso, um trabalho que demonstrou impacto negativo nos pacientes tratados com QT isolada também pode ter contribuído para esse fato. Porém, neste trabalho, a maioria dos pacientes tratados com QT isolada tinham estágio avançado ao diagnóstico quando comparados a pacientes com estágio precoce tratados cirurgicamente, com ou sem QT (88)

Estudo prospectivo não randomizado publicado em 1995 utilizando ciclofosfamida 100mg/dia (n=21) ou clorambucil 6mg/dia (n=3), ambos por via oral por 12 meses, demonstrou taxa de RC de 75%, com recidiva de cinco casos. Novamente tratados, dois pacientes obtiveram uma segunda RC. A SLE e a SG foi de 50% e 75%, respectivamente (89). Os autores justificam que esses pacientes não foram submetidos a esquema de erradicação da *H. pylori* por terem sido tratados antes da publicação de Wotherspoon (7).

Mais recentemente foram publicados dois trabalhos testando a eficácia da QT oral ou parenteral no linfoma gástrico (90,91). Um deles teve como objetivo avaliar se a associação de quimioterapia adjuvante com clorambucil após erradicação da *H. pylori* traria benefício. Nesse estudo, após atingirem RC, os pacientes eram randomizados para receber clorambucil 6mg/m²/d por

14 dias, por seis meses ou nenhum tratamento. Não houve diferença no grupo que recebeu clorambucil após antibiótico, sugerindo a não necessidade de tratamento de “consolidação”. Dos pacientes não respondedores ao esquema de erradicação, 58% atingiram RC com o esquema monoquimioterápico (90).

Em estudo fase II, a eficácia do análogo de purina cladribina na dose de 0.12 mg/Kg/d por cinco dias por no máximo seis ciclos (mediana de quatro) foi testada em 25 pacientes, 19 dos quais tinham LNH gástrico. Todos os pacientes responderam ao esquema, com 21 (84%) entrando em RC e quatro (16%) em RP. Neste trabalho a taxa de RC do linfoma MALT gástrico foi de 100% versus 43% para outros LNH MALT extragástricos. Os autores sugerem que o mecanismo de depleção de células T mediado pelo análogo de purina possa ter efeito benéfico adicional no linfoma gástrico, devido ao papel dos linfócitos T na patogênese destes linfomas (91).

Devido à presença do antígeno B CD20 no LNH MALT, a imunoterapia com anti CD20 é mais uma opção no arsenal terapêutico deste linfoma. Embora inicialmente utilizada no linfoma folicular, também pode ser utilizada no linfoma MALT, exceto em alguns poucos casos com extensa diferenciação plasmocítica. Atualmente, alguns trabalhos com rituximab como monoterapia ou terapia combinada vêm sendo publicados. Em 2003, de 34 pacientes com LNH MALT selecionados para tratamento com rituximab na dose de 375mg/m² por quatro semanas, 14 tinham linfoma gástrico. Destes, quatro (29%) obtiveram RC (92). Em outro estudo recente, de 26 pacientes com linfoma gástrico recidivado ou refratários após tratamento de

erradicação de *H. pylori* ou negativos para a bactéria, 77% responderam ao tratamento, com taxa 46% de RC (93).

4. Casuística e Métodos

4.1 Pacientes

Após aprovação pelo comitê de ética do HC-FMUSP, foi realizada análise retrospectiva dos prontuários de pacientes portadores de LNH primário gástrico tratados neste serviço.

Inicialmente, através do Serviço de Patologia do HC-FMUSP, foram selecionados todos os casos com diagnóstico de LNH de sítio gástrico, compreendendo o período de janeiro de 1990 a dezembro de 2004, totalizando 96 casos.

Em segunda análise, os dados relevantes dos prontuários foram anotados em ficha elaborada estritamente para este levantamento (ANEXO 1).

Critérios de inclusão:

- Pacientes com LNH primário gástrico;
- Pacientes com histologia MALT e/ou difuso de grandes células;

Critérios de exclusão:

- Pacientes com LNH nodal e acometimento gástrico secundário;
- Sorologia positiva para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);

- Imunofenótipo T conhecido;
- Doença linfoproliferativa pós-transplante de órgãos;
- Pacientes com prontuário incompleto;

De um total de 96 pacientes selecionados, 60 foram incluídos no estudo (Figura 4, Tabela 3).

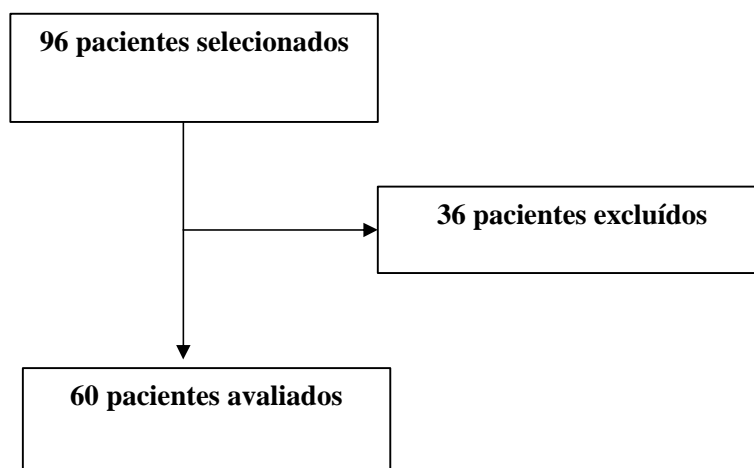


Figura 4 – Fluxograma de exclusão de pacientes

Tabela 3 – PACIENTES EXCLUÍDOS DO ESTUDO

MOTIVO DA EXCLUSÃO	n	%
Linfoma nodal com acometimento secundário gástrico	19	19,79%
Prontuário incompleto	11	11,45%
HIV +	2	2,08%
LNH com imunofenótipo T	1	1,04%
Doença linfoproliferativa pós-transplante	1	1,04%
Gastrite ¹	2	2,08%
TOTAL	36	37,49%

1 – excluído pós-revisão

4.2 Diagnóstico histológico

O diagnóstico histológico foi feito pela análise de amostra de biópsia de tecido gástrico obtido por EDA ou como resultado de gastrectomia. Nos pacientes em que foi realizada cirurgia, em 16 casos a cirurgia foi realizada no período de 1990 a 1994, 10 casos entre 1995 e 1999, e 9 casos entre os anos de 2001 e 2004. (Figura 5)

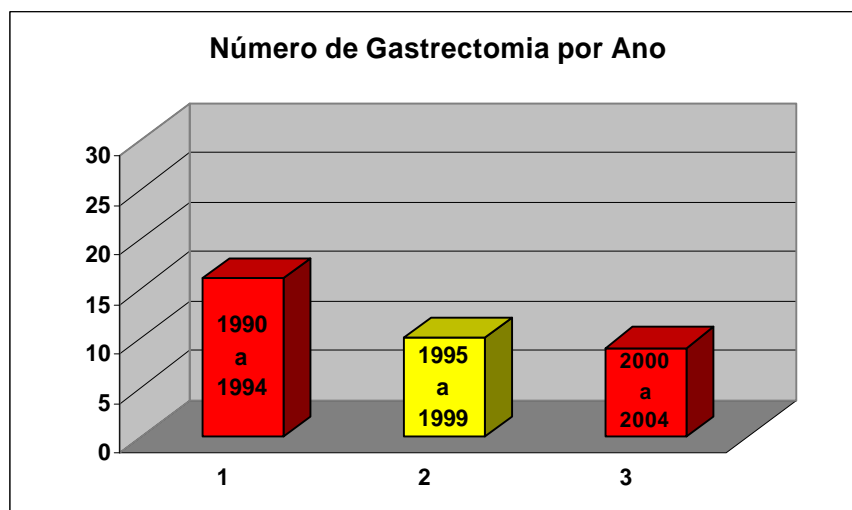


Figura 5 – DISTRIBUIÇÃO DE GASTRECTOMIAS POR ANO

Todas as amostras foram avaliadas pelo Serviço de Anatomia Patológica do HC-FMUSP. Quando provenientes de outro serviço, todos os casos foram submetidos a revisão interna. As amostras foram analisadas por reações de hematoxilina-eosina e imuno-histoquímica com anticorpos monoclonais CD20, CD3, bcl-2, Ki67, ciclina D1 da marca Dako e CD5, CD10 e CD 23 da marca Novocastra, conforme indicação do médico patologista (ANEXO 2).

Em virtude de serem adotadas diferentes classificações para os Linfomas não Hodgkin, e em decorrência do caráter retrospectivo da análise, uma lista contendo todos os casos incluídos no trabalho foi encaminhada ao serviço de anatomia patológica para revisão por um único médico patologista.

A revisão pôde ser realizada em 40 casos. Em 22 deles, não foi realizada por indisponibilidade de material para análise (lâmina e/ou bloco).

4.3 Abordagem inicial e estadiamento

Os pacientes foram avaliados através da descrição de anamnese e exame físico completo. Durante a análise dos prontuários foram enfatizadas as queixas dispépticas, sintomas constitucionais, exame físico e o envolvimento de adenomegalias periféricas e suas respectivas medidas. Massas tumorais com mais de 10cm foram definidas como *Bulky*.

O envolvimento do anel de Waldeyer foi avaliado pela análise do estadiamento anotado no prontuário e confirmado pela análise dos dados do exame físico assinalado no prontuário.

O EF dos pacientes foi definido de acordo com a escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (TABELA 4).

Tabela 4 – ESTADO FUNCIONAL

ESTADO FUNCIONAL	ESCALA
Assintomático	0
Sintomático, sem restrição ao leito	1
Sintomático, limitado ao leito menos de 50% do dia	2
Sintomático, limitado ao leito mais de 50% ao dia	3
Sintomático, cronicamente acamado, pode ser necessária hospitalização	4
Óbito	5

Quando não havia descrição do EF dos pacientes no prontuário, sua definição foi feita por um único pesquisador, de acordo com os dados de anamnese e exame físico encontrados no prontuário.

Os pacientes foram avaliados com tomografias de região cervical, torácica, abdominal e pélvica. Apesar de importante na avaliação inicial desses pacientes, como a ultra-sonografia endoscópica não foi realizada pela grande maioria dos pacientes, este dado não foi incluído na análise. Embora a laparotomia não tenha sido adotada como rotina do estadiamento, ela foi realizada em alguns casos em virtude do comprometimento gástrico da doença. A avaliação da medula óssea foi feita por meio de biópsia de medula óssea (BMO) e analisada pelo serviço de anatomia patológica do HC-FMUSP.

Após coleta dos dados, os pacientes foram estadiados segundo os critérios de Lugano (71).

4.4 Protocolos de tratamento

Não houve uma padronização de conduta nos pacientes tratados nos diferentes períodos de seguimento.

Assim, nos pacientes tratados com quimioterapia, os protocolos variaram em COP, clorambucil, etoposide associado ou não a dexametasona, mini-CHOP e CHOP dose plena (ANEXO 3).

Embora em alguns pacientes tratados com radioterapia gástrica a dose utilizada não tivesse sido encontrada no prontuário, em todos os casos em que este dado fora anotado a dose foi de 3.000 cGy.

Nos casos em que se optou por tratamento de erradicação da *H. pylori*, não havia referência a doses e esquemas adotados.

Os pacientes encaminhados a cirurgia foram tratados com gastrectomia parcial ou total.

4.5 Avaliação de resposta e seguimento

A resposta ao tratamento foi avaliada segundo proposto por Cheson (94).

A RC foi definida pela ausência de todos os sinais e sintomas relacionados à doença, ou seja, ausência de sintomatologia inicial e normalização do exame físico e das alterações radiológicas presentes ao diagnóstico por, no mínimo, quatro semanas, após o término do tratamento. Remissão parcial foi definida como redução igual ou superior a 50% das

massas tumorais por, no mínimo, quatro semanas e ausência de novas lesões ou o crescimento das preexistentes. Ausência de resposta foi apontada para qualquer resposta inferior à RP. Recidiva foi considerada a partir do surgimento de nova lesão após RC. Para esta análise, todos os pacientes foram novamente submetidos a anamnese, exame físico completo, EDA, exames de imagem e BMO quando necessário.

A SG foi calculada como o intervalo em meses entre o diagnóstico e o óbito, ou a data da última consulta. A sobrevida livre de doença (SLD) foi calculada como o intervalo em meses entre a data da RC e a recidiva, óbito, ou da última consulta. Esse parâmetro foi calculado apenas para os pacientes que obtiveram RC.

4.6 Análise estatística

Os pacientes foram comparados segundo as diversas variáveis prognósticas. No tocante à idade, como variável contínua, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando indicado.

Na ausência de óbito ou recidiva, os pacientes foram censurados na data do último registro em prontuário. Na análise da sobrevida global e sobrevida livre de doença empregou-se o estimador produto-limite de Kaplan-Meier, com elaboração dos respectivos gráficos.

Todos os testes foram bi-caudais com nível de significância alfa definido em 5%.

Para a análise dos dados foi utilizado o software SPSS 10.0.

5. Resultados

Foram incluídos 60 pacientes para análise. Inicialmente, os resultados foram analisados globalmente, sem distinção histológica. Posteriormente, foram separados segundo a histologia (grandes células ou MALT) para nova análise estatística (TABELA 5, 6, 7).

Tabela 5 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Variável	Total n = 60 (%)	LDGCB n = 38 (%)	LNH MALT n = 22 (%)	P
Idade				
Mediana	61 (20 – 86)	62 (22–86)	59 (20–79)	0,39
Sexo				
Feminino	31 (51,7)	18 (47,4)	13 (59,1)	0,53
Masculino	29 (48,3)	20 (52,6)	9 (40,9)	
Epigastralgia				
Sim	48 (80,0)	32 (84,2)	16 (72,7)	0,22
Não	12 (20,0)	6 (15,8)	5 (27,3)	
Náusea				
Sim	21 (35,0)	15 (39,5)	6 (27,3)	0,44
Não	39 (65,0)	23 (60,5)	16 (73,7)	
Hemorragia				
Sim	9 (15,0)	7 (18,4)	2 (9,1)	0,10
Não	51 (85,0)	31 (81,6)	20 (90,9)	
Sintomas B				
Ausente	23 (38,3)	12 (31,6)	11 (50,0)	0,10
Presente	37 (61,7)	26 (68,4)	11 (50,0)	
Estádio ¹				
I	26 (47,3)	17 (50,0)	9 (42,9)	0,17
II – 1	4 (7,3)	2 (5,9)	2 (9,5)	
II – 2	12 (21,8)	10 (29,4)	2 (9,5)	
II – E	4 (7,3)	1 (2,9)	3 (14,3)	
IV	9 (16,4)	4 (11,8)	5 (23,8)	
Lesão bulky ²				
Sim	6 (10,2)	6 (16,2)	0 (0,0)	0,07
Não	53 (89,8)	31 (83,8)	22 (100)	
DHL ³				
Normal	30 (66,7)	16 (59,3)	14 (77,8)	0,08
Elevada	15 (33,3)	11 (40,7)	4 (22,2)	
Beta2 microglobulina ⁴				
Normal	5 (16,7)	2 (11,1)	3 (25,0)	0,36
Elevada	25 (83,3)	16 (88,9)	9 (75,0)	
IPI ⁵				
Baixo	13 (48,1)	12 (46,1)		
Intermediário Baixo	9 (33,3)	9 (34,6)		
Intermediário Alto	3 (11,1)	3 (11,5)		
Alto	2 (7,4)	2 (7,8)		
Presença de <i>H. Pylori</i> ⁶				
Sim	10 (47,6)	7 (58,3)	4 (44,4)	0,52
Não	11 (52,4)	5 (41,7)	5 (55,6)	
Infiltração de Medula Óssea ⁷				
Sim	7 (13,0)	2 (5,9)	5 (25,0)	0,08
Não	47 (87,0)	32 (94,1)	15 (75,0)	

¹ – dado ignorado em 5 pacientes, ² dado ignorado em 1 paciente, ³ dado ignorado em 15 pacientes, ⁴ dado ignorado em 30 pacientes, ⁵ dado calculado apenas para LDGCB, ignorado em 12 pacientes, ⁶ dado ignorado em 39 pacientes, ⁷ dado ignorado em 6 pacientes.

Tabela 6 – ASPECTOS ENDOSCÓPICOS

Tipo de Lesão Endoscópica ¹	Total (60) n (%)	LDGCB n = 38(%)	LNH MALT n = 22(%)	P
Ulcerada	34 (70,8)	20 (71,4)	14 (70,0)	0,85
Infiltrativa	4 (8,3)	3 (10,7)	1 (5,0)	
Erosiva	5 (10,4)	3 (10,7)	2 (10,0)	
Enantematosa	2 (4,2)	1 (3,6)	1 (5,0)	
Polipóide / vegetante	3 (6,3)	1 (3,6)	2 (10,0)	
Local da Lesão Endoscópica ²				
Múltipla / pangástrica	20 (40,0)	15 (50,0)	5 (25,0)	0,18
Fundo	2 (4,0)	1 (3,3)	1 (5,0)	
Corpo	12 (24,0)	6 (20,0)	6 (30,0)	
Antro	14 (28,0)	6 (20,0)	8 (40,0)	
Cárdia	2 (4,0)	2 (6,7)	0 (0,0)	

¹ dado ignorado em 12 pacientes, ² ignorado em 10 pacientes

Tabela 7 – PROFUNDIDADE DA LESÃO

Profundidade da Lesão ¹	Total (18) n (%)	LDGCB n = 38(%)	LNH MALT n = 22(%)	P
Mucosa	2 (11,1)	2 (18,2)	0 (0,0)	0,68
Submucosa	5 (27,8)	3 (27,3)	2 (28,6)	
Muscular própria	2 (11,1)	1 (9,1)	1 (11,3)	
Serosa	9 (50,0)	5 (45,5)	4 (57,1)	

¹ ignorado em 42 pacientes.

Antes da realização da revisão dos casos, de 62 pacientes analisados, 40 pacientes foram classificados como LDGCB (64,5%) e 22 pacientes como MALT (35,5%).

A revisão histológica pôde ser realizada em 40 casos (64,5%). Após revisão histológica, 38 pacientes foram classificados como LDGCB (61,3%) e 22 pacientes como MALT (35,4%). Como em 2 casos a revisão demonstrou

se tratar de 2 casos de gastrite, os mesmos foram excluídos da análise. Para análise por padrão histológico, usamos o diagnóstico pós-revisão.

Dos 40 casos com revisão efetuada, 31 tiveram o diagnóstico inicial mantido. No restante houve discordância da histologia inicial (Tabela 8).

A taxa de concordância pré e pós-revisão histológica foi de 77,5%.

Tabela 8 – CAUSAS DE DISCORDÂNCIA HISTOLÓGICA

n	HISTOLOGIA INICIAL	HISTOLOGIA PÓS-REVISÃO
03	MALT	LDGCB
04	LDGCB	MALT
01	LDGCB	gastrite
01	MALT	gastrite

5.1 Características clínicas e laboratoriais

As variáveis analisadas foram idade, sexo, presença ou ausência de sintomas dispépticos, sintomas B, presença de massa Bulky, estágio inicial, infiltração da medula óssea, nível de DHL, Beta 2 microglobulina, presença de infecção por *Helicobacter pylori*, aspecto, profundidade e local da lesão gástrica à EDA, e o cálculo do Índice de Prognóstico Internacional (IPI) no caso dos LDGCB (95).

A idade mínima observada foi de 20 anos, máxima de 86 anos, e mediana de 61 anos. Quando comparados segundo a histologia, a mediana de idade foi de 62 anos para os LDGCB e de 59 anos para os MALT, sem diferença estatisticamente significativa (Figura 6).

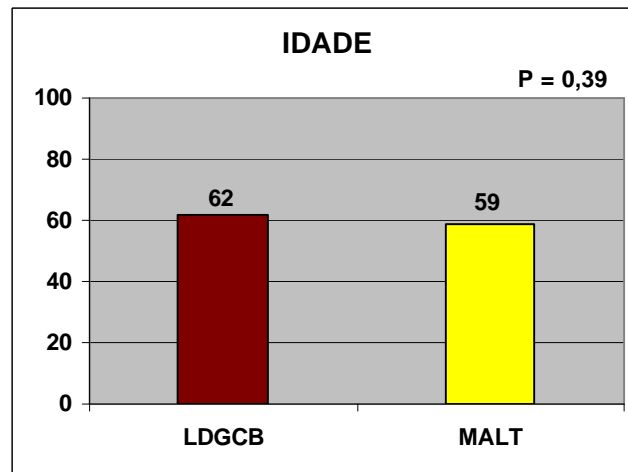


Figura 6 – Distribuição dos pacientes segundo idade

Houve um discreto predomínio do sexo feminino, correspondendo a 51,7% de todos os casos. Quando analisados pela histologia, houve um discreto predomínio do sexo masculino nos LDGCB. Nos linfomas MALT, manteve-se predomínio do sexo feminino, sem diferença estatisticamente significativa (Figura 7).

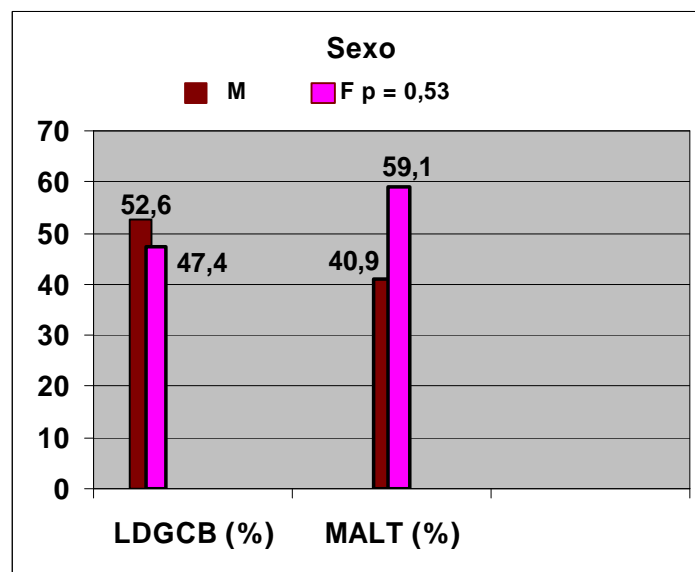


Figura 7 – Distribuição dos pacientes segundo sexo

Com relação aos sintomas gastrintestinais, 100% dos pacientes apresentaram alguma queixa dispéptica, sendo a epigastralgia a manifestação clínica mais comum (80,0% dos casos), seguida de náuseas, vômitos e hemorragia. Os mesmos resultados foram obtidos quando separados pela histologia, sem diferença estatística entre os dois tipos histológicos (Figura 8).

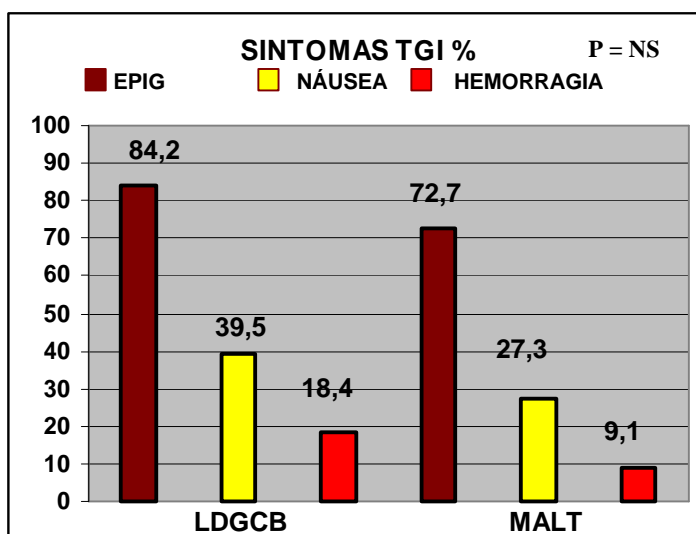


Figura 8 – Distribuição dos pacientes segundo sintomas TGI

Os sintomas B (febre, sudorese e emagrecimento) estiveram presentes em 61,7% dos pacientes. Quando separados por histologia, os sintomas B foram mais comuns nos LDGCB, sem diferença estatística (Figura 9).

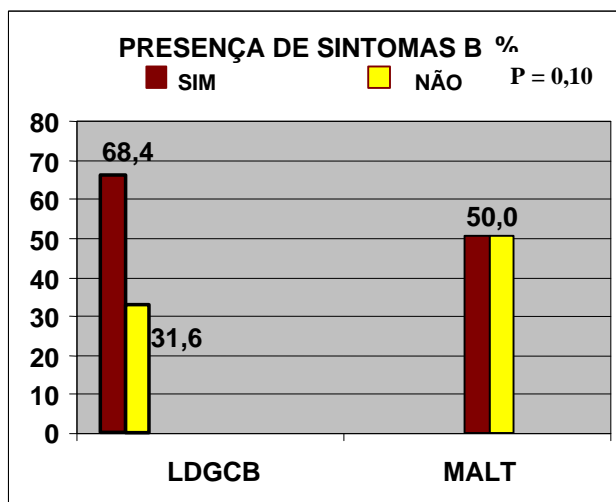


Figura 9 – Distribuição dos pacientes segundo sintomas B

A maioria dos pacientes apresentava doença localizada ao diagnóstico, independentemente do tipo histológico. Observamos um predomínio de estágio avançado nos linfomas MALT, sem no entanto atingir diferença estatisticamente significativa ($p = 0,17$) (Figura 10).

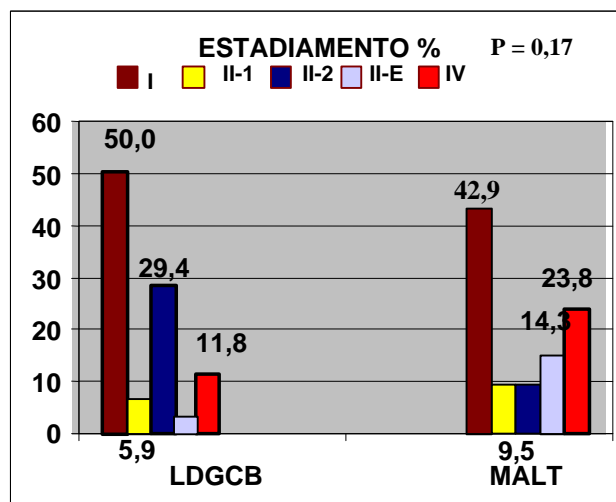


Figura 10 – Distribuição dos pacientes segundo estágio

A presença de lesão *Bulky* estava presente em 16,2% dos casos de LDGCB, não tendo sido encontrada nos casos de linfoma MALT, sem diferença estatisticamente significativa (Figura 11).

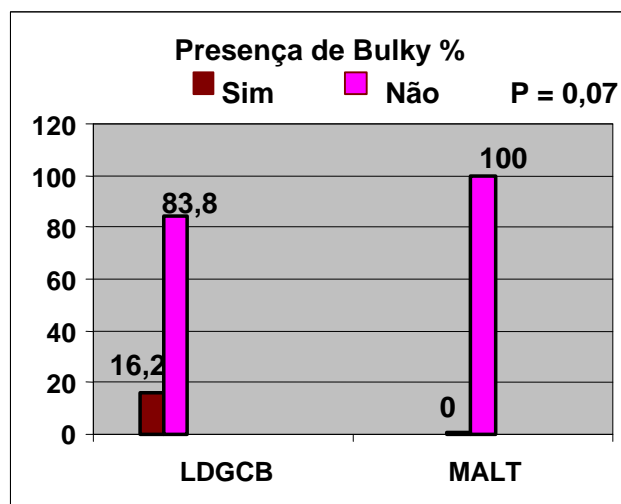


Figura 11 – Distribuição dos casos com massa *Bulky*

A dosagem da enzima DHL era elevada em 33,3% de todos os pacientes. Quando separados por histologia, houve predomínio de aumento de DHL nos LDGCB, sem diferença estatisticamente significativa (Figura 12).

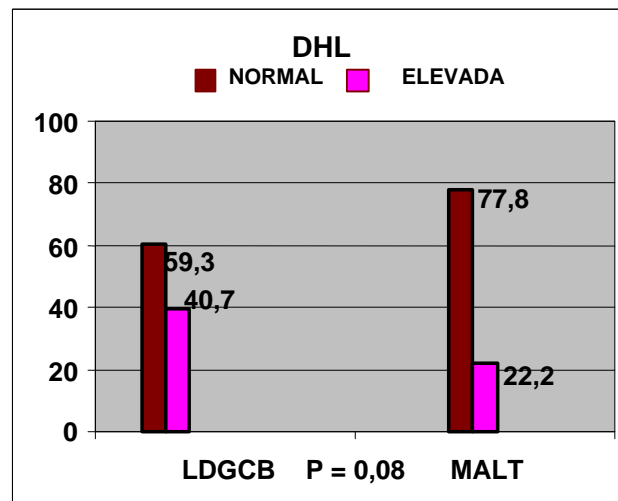


Figura 12 – Distribuição dos pacientes segundo DHL

O valor de Beta 2 microglobulina encontrou-se elevado em 83,3% dos pacientes, sem diferença estatística independentemente de histologia (Figura 13).

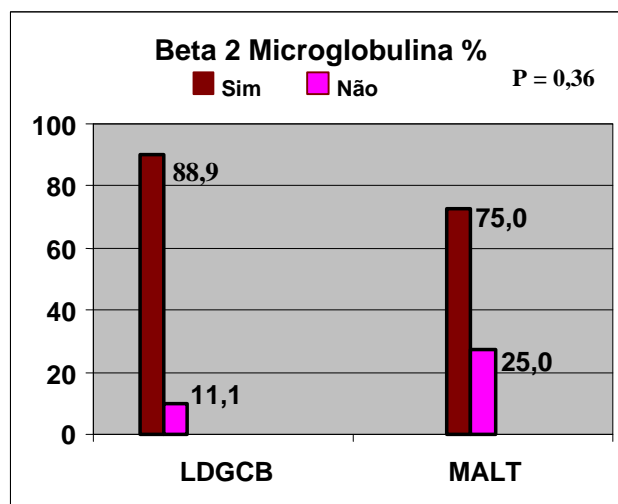


Figura 13 – Distribuição dos pacientes por Beta 2 microglobulina

A maioria dos pacientes com LDGCB (grupo para o qual foi calculado o IPI) encontrava-se no grupo de baixo risco ao diagnóstico (FIGURA 14).

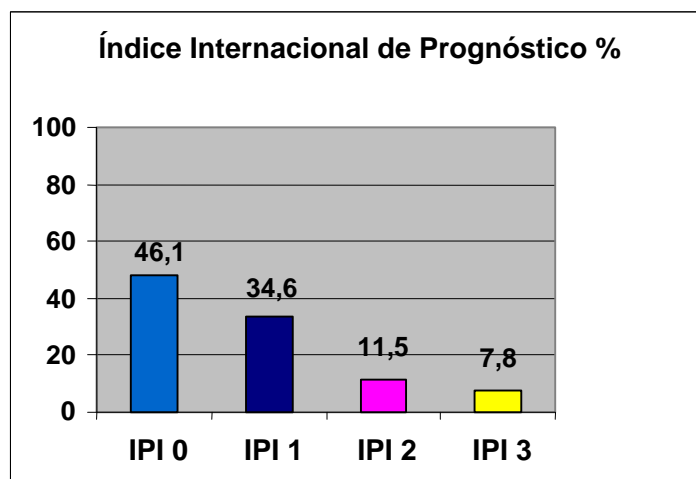


Figura 14 – Distribuição dos pacientes segundo IPI

Embora apenas disponível em 1/3 dos casos, a pesquisa de *H. pylori* foi positiva em 47,6% dos pacientes independentemente da histologia. Quando analisados separadamente, houve um predomínio de positividade nos casos de LDGCB, sem diferença estatística entre os grupos (Figura 15).

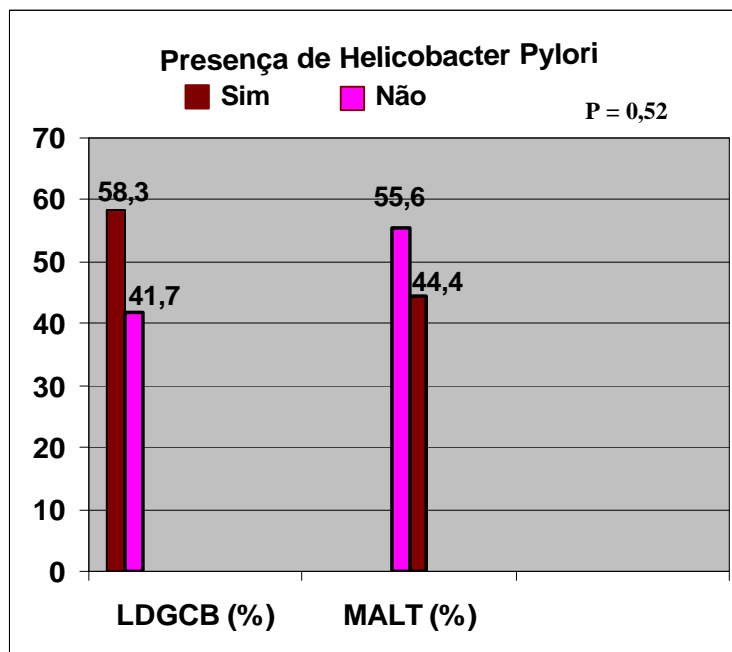


Figura 15 – Distribuição dos pacientes segundo infecção por *H. pylori*

A infiltração da medula óssea era negativa na grande maioria dos casos. Quando presente, era mais freqüente no linfoma MALT (25% dos casos) sem no entanto atingir diferença estatisticamente significativa (Figura 16).

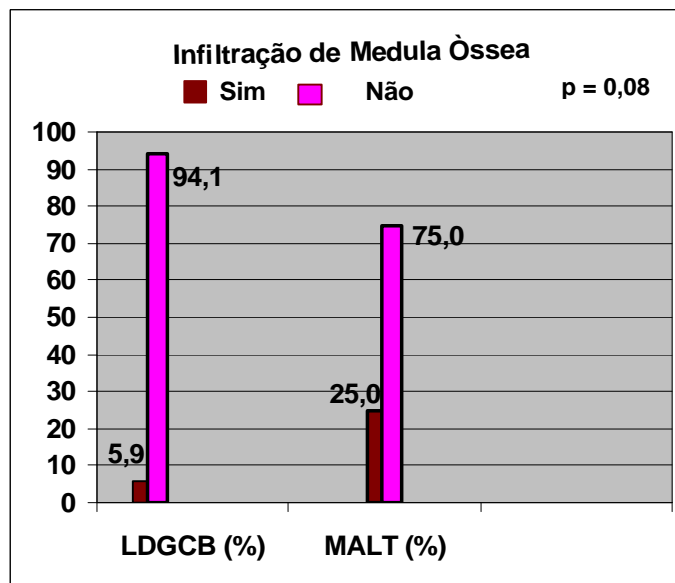


Figura 16 – Distribuição dos pacientes segundo infiltração na medula óssea.

Nos pacientes em que o resultado da EDA estava disponível, a maioria, 34 (70,8%) apresentou lesão ulcerada na análise global, mantendo o mesmo predomínio de padrão endoscópico quando separados por histologia, sem alcançar significado estatístico (Figura 17).

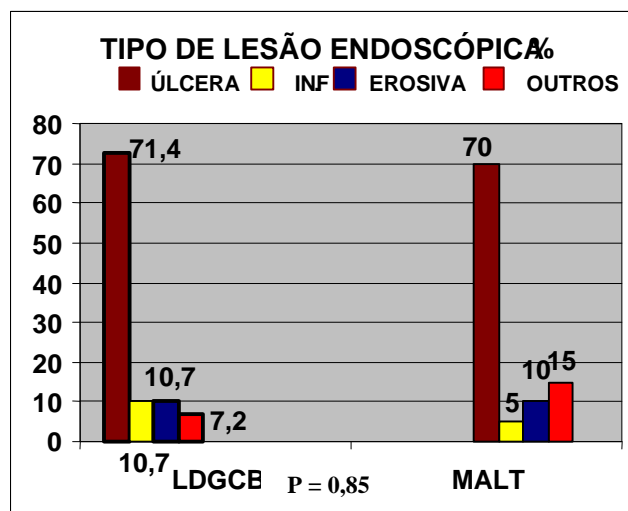


Figura 17 – Distribuição dos pacientes segundo tipo de lesão endoscópica

Na avaliação histológica global, o acometimento gástrico de duas ou mais regiões do estômago foi o mais freqüente, seguido do comprometimento do antro. Quando os casos foram separados por histologia, esse predomínio múltiplo de acometimento foi mantido apenas nos LDGCB já que no linfoma MALT o antro se manteve como o local mais comum de envolvimento. (Figura 18)

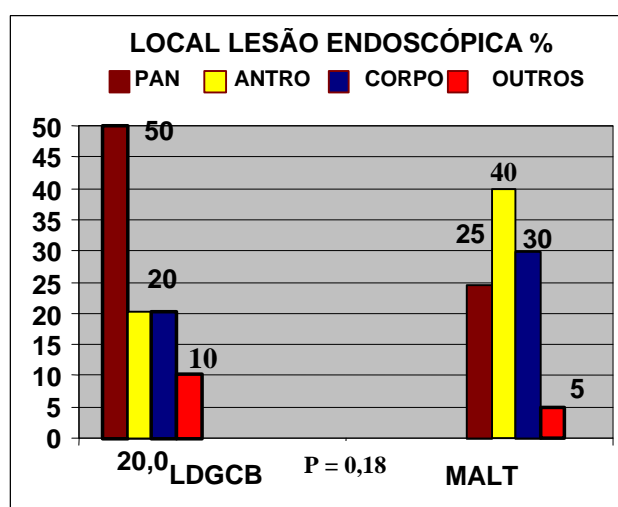


Figura 18 – Distribuição dos pacientes segundo local da lesão à EDA

A profundidade da lesão só foi avaliada nos casos em que a gastrectomia foi realizada, observando-se um padrão mais profundo de acometimento da parede gástrica, com invasão de serosa na maioria dos casos – 9 (50,0%), independentemente da histologia (Figura 19).

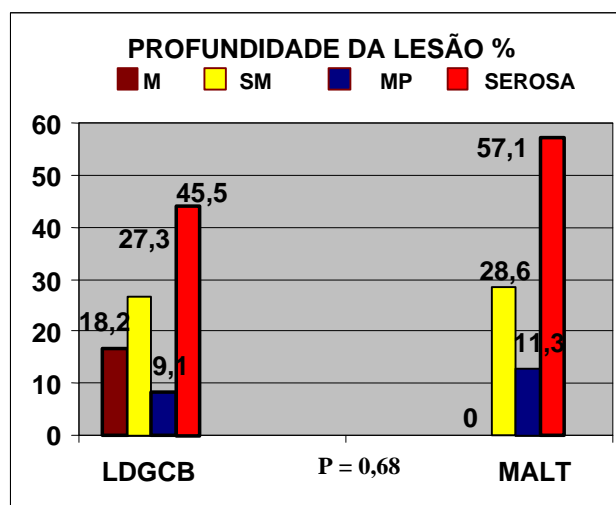


Figura 19 – Distribuição dos pacientes segundo profundidade da lesão à EDA

5.2 Avaliação terapêutica

Para análise do tipo de tratamento adotado e padrão de resposta terapêutica, os pacientes foram separados por histologia.

5.2.1 Tipo de tratamento no LDGCB

De um total de 38 pacientes com LDGCB, 35 (92,1%) foram avaliáveis (iniciaram o tratamento).

Destes, 17 pacientes (48,6%) foram tratados apenas com uma modalidade terapêutica. No restante, houve associação de uma ou mais. (Tabela 9).

Tabela 9 – TIPO DE TRATAMENTO NO LDGCB

Tipo de Tratamento	LDGCB n = 36 (%)
Cirurgia exclusiva	3 (8,6)
Terapia combinada (cirurgia+quimioterapia)	13 (37,1)
Quimioterapia exclusiva	13 (37,1)
Antibioticoterapia exclusiva	1 (2,9)
Quimioterapia + Radioterapia	2 (5,7)
Quimioterapia + Antibioticoterapia	0 (0,0)
Cirurgia + ATB + QT	1 (2,9)
Cirurgia + RT + QT	2 (5,7)
Tipo de cirurgia ¹	
Gastrectomia Total	13 (73,0)
Gastrectomia Subtotal	5 (27,0)
Quimioterapia	
Clorambucil / COP	7 (22,5)
CHOP	16 (51,6)
Mini-CHOP	8 (25,9)

¹ – dado ignorado em 1 paciente.

Nos pacientes com LDGCB, as duas modalidades terapêuticas mais adotadas foram a quimioterapia exclusiva e a associação de cirurgia à quimioterapia (37,1%). Nos pacientes operados, a gastrectomia total foi adotada em 13 casos (73%).

Quanto aos protocolos de quimioterapia utilizados, 16 (51,6%) pacientes receberam o esquema CHOP, seguido do esquema mini-CHOP em 8 (25,9%) pacientes. Outros esquemas adotados foram a monoquimioterapia com clorambucil, COP e variantes, (vepeside e/ou dexametasona oral).

5.2.2 Tipo de tratamento no linfoma MALT

De um total de 22 pacientes com linfoma MALT, 22 (100%) foram avaliáveis.

Destes, 10 (45,4%) pacientes foram tratados apenas com uma modalidade terapêutica. No restante, houve associação de uma ou mais. (Tabela 10).

Tabela 10 – TIPO DE TRATAMENTO NOS LINFOMAS MALT

Variável de Tratamento	Linfoma MALT
	n = 22 (%)
Tipo de tratamento	
Cirurgia exclusiva	5 (22,7)
Terapia Combinada (cirurgia+quimioterapia)	9 (40,9)
Quimioterapia exclusiva	3 (13,6)
Antibioticoterapia exclusiva	2 (9,1)
Quimio + radioterapia	0 (0,0)
Quimio + Antibioticoterapia	2 (9,1)
Cir + ATB + Quimio	1 (4,5)
Cir + Radio + Quimio	0 (0,0)
Tipo de cirurgia	
Gastrectomia Total	10 (66,7)
Gastrectomia Subtotal	5 (33,3)
Quimioterapia	
Clorambucil/COP e variantes	5 (33,3)
CHOP	3 (20,0)
Mini-CHOP	7 (44,7)

O tratamento predominante nos linfomas MALT foi a associação de quimioterapia e cirurgia (40,9%), seguido de cirurgia exclusiva (22,7%). Nos pacientes operados, a gastrectomia total foi adotada em 10 (66,7%) casos.

Quanto aos protocolos de quimioterapia utilizados, 7 (44,7%) pacientes receberam o esquema mini-CHOP, seguido de clorambucil, COP e variantes em 33,3% dos pacientes. O esquema CHOP foi o menos utilizado (20,0% dos casos).

5.2.3 Resposta ao tratamento no LDGCB

Dos 39 pacientes, 26 (74,2%) foram avaliáveis. Destes, 19 (73,1%) obtiveram RC (IC95%) = (56,4 – 91,3) (Figura 20).

A taxa de SG em 7 anos foi de 65,7%, com mediana de 103 meses (IC95% = 74 – 132) (Figura 21).

A taxa de SLD em 7 anos foi de 84,8%, com mediana de 121 meses (IC95% 104 – 138 meses) (Figura 22).

5.2.4 Resposta ao tratamento no linfoma MALT

Dos 22 pacientes, 20 (91%) foram avaliáveis. Destes, 19 (95%) obtiveram RC (IC95%) = (91 – 99) (Figura 20).

A taxa de SG em 5 anos foi de 92,9%, com mediana não atingida. (Figura 21).

A taxa de SLD em 7 anos foi de 94,1%, com mediana não atingida. (Figura 22).

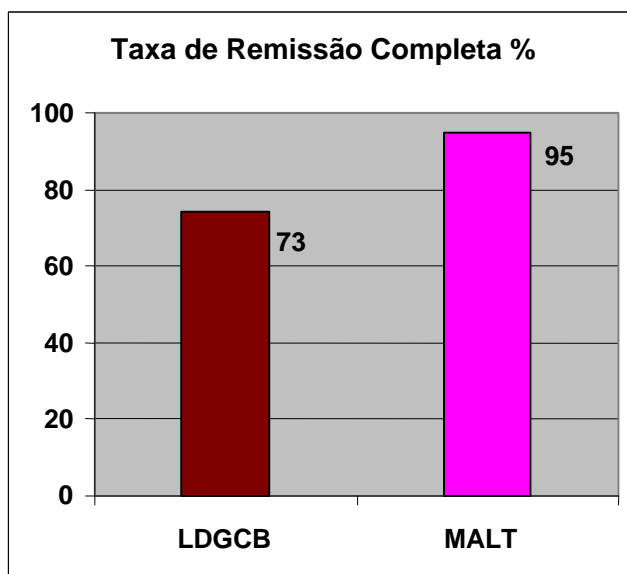


Figura 20 – Taxa de remissão completa

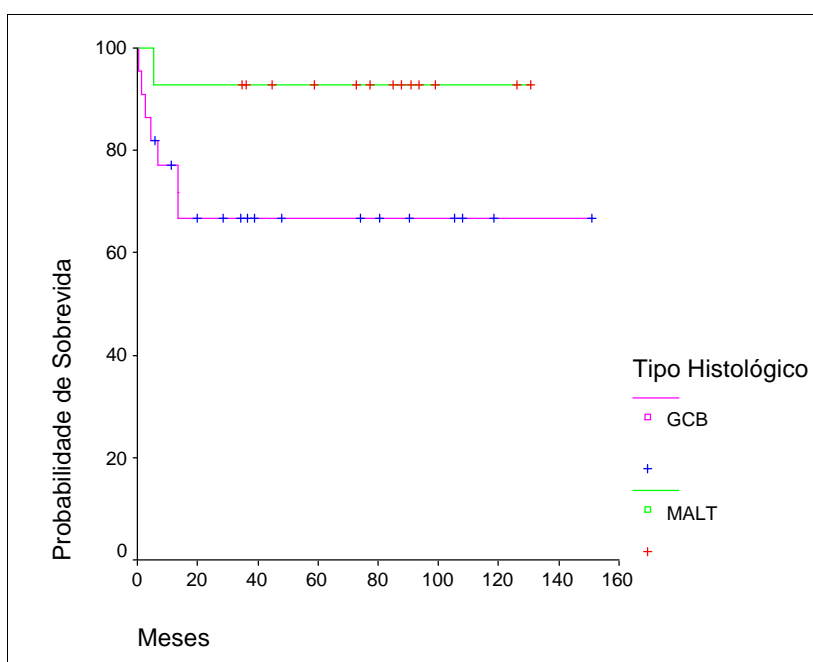


Figura 21 – Curva de sobrevida global

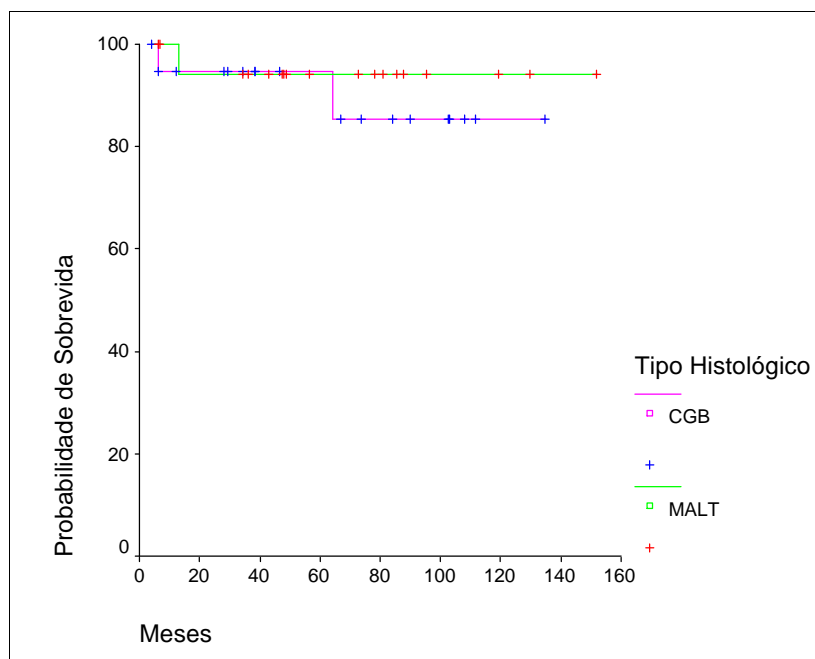


Figura 22 – Curva de sobrevida livre de doença

6. Discussão

Embora a maioria dos LNH se originem em linfonodos, é o estômago, órgão desprovido de tecido linfóide fisiológico, o local mais comum de envolvimento por linfomas extralinfonodais. A partir da relativamente recente constatação de que esses tumores tinham relação com a infecção pelo *H. pylori*, muito se tem publicado sobre os linfomas gástricos, sem no entanto, chegarmos a uma padronização de condutas diagnósticas e consenso terapêutico.

Apesar da sua freqüência e importância, no Brasil existem poucos dados epidemiológicos em relação aos linfomas, especialmente no que se refere aos linfomas de origem extralinfonodal.

No presente estudo, avaliamos retrospectivamente 96 casos de LNH inicialmente catalogados como primários de estômago. Por razões epidemiológicas e patogênicas, optamos por analisar os dois tipos mais freqüentes de LNH gástrico, selecionando então o LNH MALT e o LDGCB, totalizando 60 pacientes. A princípio, o que nos chamou a atenção foi o principal motivo de exclusão em nosso estudo que foram casos de LNH nodal com envolvimento gástrico secundário, responsável pela exclusão de 19,79% dos pacientes. No início dos anos 80, Hermann descreveu o envolvimento secundário do TGI nos LNH em 4% dos casos analisados. Um dado bastante interessante deste trabalho foi o achado de 43% de envolvimento oculto de TGI em pacientes submetidos a autópsia, sem

diagnóstico prévio de envolvimento de TGI por LNH. Além disso, em 30 destes casos, a causa clínica do óbito não foi o LNH propriamente dito, mas sim complicações relacionadas ao tratamento (96). Isso talvez nos faça repensar em nossa forma de estadiamento dos LNH, e mesmo no conceito de remissão completa. Visto que os sintomas clínicos de envolvimento por LNH são as mesmas queixas dispépticas inespecíficas e comuns a outras doenças mais freqüentes e benignas, é provável que façamos menos diagnósticos de envolvimento de TGI do que os que existem realmente.

O segundo principal motivo de exclusão foi a falta de dados em prontuário, problema inerente a um estudo de caráter retrospectivo e de longo seguimento. Outros motivos de exclusão foram insignificantes; a exclusão de dois pacientes, por se tratar na verdade de doença benigna (gastrite), será comentada a posteriori.

Um outro fator dificultador do estudo foi a falta de um sistema informatizado de banco de dados no HC-FMUSP. Por isso, é provável que alguns pacientes não tenham sido incluídos neste trabalho e, embora não fosse um dos objetivos do trabalho, infelizmente não sabemos o que esses casos de LNH extralinfonodais representam no número de LNH atendidos no HC-FMUSP como um todo. Além disso, muitos blocos e lâminas não foram encontrados para a revisão centralizada realizada por um único médico patologista expert em hematopatologia seguindo os critérios estabelecidos pela OMS. Entretanto, apesar das dificuldades conseguimos reavaliar 40 (64,5%) dos 62 pacientes inicialmente incluídos no estudo, obtendo taxa de concordância pré e pós-revisão histológica de 77,5%.

O resultado de um Workshop recentemente publicado e realizado no Texas, a fim de avaliar o nível de concordância entre patologistas de infiltrados linfóides em biópsias gástricas, demonstrou que a reprodutibilidade na avaliação morfológica dos linfomas gástricos foi abaixo do ideal. As principais dificuldades de diagnóstico diferencial encontradas no estudo estiveram entre os casos de gastrite com hiperplasia linfóide florida associada à *H. pylori* e a presença de LNH MALT incipiente, bem como entre os casos de LNH MALT com aumento no número de grandes células e LDGCB. Segundo os autores, essa dificuldade diagnóstica foi maior entre patologistas generalistas do que entre hematopatologistas e patologistas com experiência em doenças gastrointestinais (76). Sendo assim, apesar de não ser o objetivo do trabalho e não ser possível traçar um paralelo com a experiência do examinador anterior, a taxa de concordância obtida em nosso serviço pareceu-nos extremamente satisfatória. Vale ressaltar que no período deste estudo diferentes classificações para os LNH foram utilizadas, atravessando inclusive a importante modificação ocorrida em 1994 que foi a publicação da classificação REAL, que definiu o linfoma da zona marginal, seguindo-se então a classificação da OMS, utilizada até os dias atuais. Além disso, atualmente a padronização do exame de imunohistoquímica e a possibilidade de ampliação dos painéis de marcadores em casos mais difíceis é sem dúvida de extrema necessidade para os patologistas. Este estudo também precede momento de grande avanço no entendimento da patogênese do LNH gástrico e da sua relação com a

infecção por *H. pylori*, o que seguramente fez com que neste período os olhos da comunidade científica estivessem mais voltados para esta entidade anátomo-clínica, em razão da sua peculiar forma de tratamento.

Entretanto, apesar das dificuldades, conseguimos responder a nossos objetivos, estabelecendo outras comparações com a literatura.

Embora tenha havido um aumento na frequência do LNH MALT desde que os mesmos deixaram de ser erroneamente classificados como pseudolinfomas, em nossa casuística e em concordância com a literatura, observamos um predomínio na incidência de linfomas agressivos, representados pelo LDGCB (59,60). Em estudos internacionais no entanto, observamos apenas diferenças menos significativas entre os dois tipos histológicos e isto talvez se deva ao fato de alguns trabalhos incluírem o LNH gástrico em um terceiro tipo, o linfoma MALT com componente de grandes células, mesmo em discordância com a orientação da OMS, o que provavelmente diminuiria o número de casos de LDGCB em nossa casuística.

Conforme dados epidemiológicos internacionais e nacionais, a mediana de idade encontrada foi de 61 anos, sem diferença estatisticamente significativa entre os tipos histológicos. Contrariando a literatura, houve um discreto predomínio do sexo feminino em nossos pacientes na análise global e nos casos de linfoma MALT (57,58,59).

Assim como na literatura, a epigastria foi a queixa da maioria dos pacientes, presente em 80% dos casos em ambos os grupos. Náuseas e

vômitos ocorreram em 39,5% e 27,3% dos pacientes com LNH MALT e LDGCB respectivamente, sendo rara a ocorrência de sangramento gástrico (57,58,59,60,97). Os sintomas B ocorreram em maior frequência do que a observada na literatura, 68,4% dos casos de LDGCB e em 50% dos linfomas MALT, sendo emagrecimento o sintoma B mais comum. Atualmente, não existe um consenso na literatura com relação à inclusão da perda de peso ou não neste local específico de envolvimento por linfoma, inclusive, em alguns trabalhos, este sintoma não é definido como sintoma B. Em nossa casuística, se não considerarmos emagrecimento como sintoma B, teríamos apenas 16,3% dos pacientes sintomáticos B. Achamos então que o emagrecimento mereça melhor avaliação em virtude deste sintoma talvez não estar associado à atividade tumoral intrínseca, mas refletir uma restrição alimentar decorrente dos sintomas dispépticos de epigastralgia e náusea.

Embora alguns trabalhos excluam pacientes com estágio avançado das análises, a maioria dos nossos pacientes apresentava estágio precoce ao diagnóstico (47,3% estágio I) independentemente do tipo histológico, em concordância com a literatura. Observamos infiltração de medula óssea em apenas 13% dos pacientes independentemente da histologia, e como esperado, encontramos maior número de pacientes com LNH MALT com infiltração de MO, sem significado estatístico. Embora os linfomas indolentes, em geral, ao diagnóstico encontrem-se em estágio mais avançados, o linfoma MALT tem por característica permanecer localizado por longo período mesmo se não tratado,

independentemente de sua localização primária. Contudo, contrariando este conceito, Thieblemont demonstrou que um terço dos pacientes com diagnóstico de LNH MALT de sua casuística tinham estágio avançado ao diagnóstico. Acharmos que mesmo que em nossa casuística tenhamos encontrado mais pacientes com estádios precoces, é importante que se realize um estadiamento completo, à semelhança do adotado para outros LNH (58,59,60,61,62).

A massa Bulky estava presente em apenas 16,2% dos pacientes com LDGCB e não foi encontrada em nenhum dos pacientes com linfoma MALT. Em levantamento anterior em nosso serviço, 55% dos pacientes com LDGCB nodal tinham massa bulky ao diagnóstico (98). Embora Taal tenha reportado resultados superiores (16% e 37% de massa Bulky em linfoma MALT e LDGCB, respectivamente), este dado está disponível em poucos casos na maioria dos trabalhos de linfoma gástrico (60). Talvez, como a abordagem inicial da doença gástrica seja feita pelo médico endoscopista, e até mesmo por dificuldades técnicas na medição do tamanho do tumor, esta informação não esteja disponível em alguns casos.

Laboratorialmente, a enzima DHL era elevada em 40,7% dos pacientes com LDGCB e em 22,2% dos pacientes com linfoma MALT. Embora este dado estivesse indisponível em um quarto dos pacientes, estes valores estão acima dos valores encontrados na literatura, especialmente no tocante ao linfoma MALT. No entanto, este resultado parece não ter tido impacto na sobrevida de nossos pacientes. Em nossa

casuística, contrariando a literatura, a β_2 M era elevada em 83,3% dos nossos pacientes. Thieblemont encontrou 4% de aumento de β_2 M em pacientes com linfoma MALT de diferentes sítios em estádios precoces e em 30% dos pacientes com linfoma em estágio avançado, sem no entanto haver diferenças estatísticas em termos de SG e SLD entre os dois grupos (62). Penz estudou retrospectivamente 32 pacientes com LNH MALT, tendo 25 dos pacientes localização gástrica. Embora com n pequeno, neste estudo o valor de β_2 M não teve correlação com massa tumoral nem com resposta ao tratamento (99). Um outro trabalho em que se avaliaram apenas LDGCB de estômago com estágio precoce, tanto o aumento de β_2 M quanto o de DHL tiveram impacto na SG (100). Ainda que em metade dos nossos casos este dado não estivesse disponível, os resultados de β_2 M estão muito acima dos encontrados na literatura. Pensando na correlação desta proteína com a função renal, se separarmos os pacientes por idade, veremos que houve aumento de β_2 M em 2 e em 15 pacientes com idade inferior a 50 anos e superior a 60 anos, respectivamente. Sabendo que especialmente em pacientes mais velhos a creatinina isolada não estima adequadamente a taxa de filtração glomerular, e que possivelmente pacientes com neoplasias malignas gástricas têm algum grau de desnutrição e diminuição de massa muscular, ainda que o valor da creatinina estivesse normal, é possível que esta não seja a melhor forma de avaliar a taxa de filtração glomerular neste grupo de pacientes. Assim, talvez o aumento da

β_2 M deva ser atribuído mais a um certo grau de nefroesclerose do que à massa tumoral e atividade de doença propriamente dita.

Apesar de proposta originalmente para os LDGCB de origem nodal, o IPI foi calculado em nossos pacientes estando a maioria dos casos no grupo de IPI de risco baixo e intermediário baixo (80,7% dos casos), à semelhança de levantamento recente em LDGCB de TGI (101).

A infecção por *H. pylori* estava presente em 58,3% dos pacientes com LDGCB e em 44,4% dos pacientes com LNH MALT, estando este dado indisponível em 39 pacientes (apenas 9 casos de LNH MALT e 12 pacientes com LDGCB tinham este dado em prontuário). Ainda que existam casos em que apenas a terapia de erradicação da bactéria demonstre RC, o papel desta bactéria no desenvolvimento do LDGCB gástrico ainda não está completamente esclarecido. No entanto, em razão dos inúmeros trabalhos correlacionando a infecção por *H. pylori* ao linfoma MALT, este é um dado indispensável inclusive por questões que implicam na abordagem terapêutica inicial. Pelas sabidas dificuldades de se obter dados de prontuário em estudos retrospectivos, e se considerarmos que o período compreendido neste estudo envolve a época da publicação dos estudos que reconhecem a infecção por *H. pylori* na patogênese do linfoma MALT gástrico, é muito provável que estes dados não reflitam a real incidência da infecção por *H. pylori* em nossa população. Contudo, a padronização de condutas diagnósticas a fim de que se identifique a infecção por *H. pylori* em nossos pacientes é indispensável.

Assim como na literatura, o tipo de lesão mais comumente encontrada durante a realização da EDA foi a lesão ulcerada (60). O antro foi o local mais frequentemente envolvido no linfoma MALT, e no LDGCB a lesão era mais comumente pangástrica, sem no entanto atingir diferença estatisticamente significativa. É provável que a localização antral esteja relacionada ao papel da *H. pylori* no desenvolvimento do linfoma MALT, reforçando mais uma vez a necessidade do diagnóstico desta infecção em nossa população de pacientes. Embora tenhamos encontrado um padrão mais profundo de envolvimento da parede gástrica em nossos casos do que na literatura, este dado estava disponível apenas nos pacientes gastrectomizados. Tendo em vista que a taxa de resposta à erradicação de *H. pylori* e RC do linfoma MALT é inversamente proporcional ao padrão de invasão do tumor na parede gástrica, a realização de macrobiópsias estaria bem indicada nestes casos (82).

Os pacientes envolvidos neste estudo não foram tratados de forma padronizada. Talvez, a principal razão para este fato tenha sido o período que este estudo abrange. Após preenchimento de questionário enviado a Universidades com especial interesse no tratamento de linfoma gástrico na Europa, EUA e Japão, De Jong observou que de cada 10 grupos de hematologistas, 8 preferiam tratamento conservador. No entanto, 5 grupos de gastroenterologistas em cada 7, preferiam a conduta cirúrgica, associada ou não a radioterapia ou QT (75). Portanto, não podemos esquecer que como o linfoma gástrico tem a característica histórica de ser tratado cirurgicamente, o que fez com que muitos pacientes tivessem o

seu atendimento inicial feito pela equipe de clínica cirúrgica e não apenas pela hematologia, é esperado que tenhamos uma maior dificuldade de padronização de condutas não só de tratamento, mas também de diagnóstico.

Com relação ao tipo de tratamento adotado e à resposta terapêutica, embora o pequeno número de casos não nos permita correlações estatísticas, podemos abordar alguns aspectos que terão aplicações futuras na prática clínica diária. Observamos que nos pacientes com diagnóstico de LDGCB gástrico, as duas modalidades terapêuticas mais indicadas foram a quimioterapia exclusiva e a associação de cirurgia à quimioterapia, tendo os esquemas com antracíclicos sido utilizados na grande maioria dos casos (77,5%). Visto que a maioria dos trabalhos existentes são bastante heterogêneos sob o ponto de vista de definições de linfoma gástrico, classificação, estadiamento e conduta terapêutica, existe uma dificuldade em se estabelecer comparações com a literatura. No entanto, a utilização do protocolo CHOP como primeira linha nos casos de LDGCB primário de estômago está em concordância com a literatura (102,103). Embora a associação de anticorpos monoclonais também esteja indicada em um sub-grupo de pacientes com LDGCB, esta modalidade não foi observada em nossa casuística em razão de apenas termos disposto desta associação em nosso serviço em um período posterior ao do estudo (81). Atualmente, existe uma tendência a uma conduta não cirúrgica no linfoma gástrico (83,104). Em estudo prospectivo não randomizado publicado recentemente, a associação de cirurgia ao

tratamento quimioterápico não demonstrou benefício em termos de SLD tampouco SG. Além disso, nos pacientes que foram submetidos a cirurgia, a gastrectomia total teve benefício estatisticamente significativo sobre a gastrectomia parcial, em termos de SG, indicando então que, caso se opte por uma conduta cirúrgica, a retirada total do órgão estaria mais bem indicada (83). Em concordância à literatura, em nossa casuística observamos que dos pacientes operados, a gastrectomia total foi adotada na maioria dos casos (73%).

No tocante à terapia de erradicação neste grupo de pacientes, embora já demonstrada em literatura, não adotamos este tipo de tratamento em nosso serviço tampouco achamos que esta conduta terapêutica se justifique fora de ensaios clínicos com casuística mais adequada (77,78). Por isso, apenas constatamos que um de nossos pacientes com LDGCB havia sido tratado com terapia de erradicação após revisão centralizada dos casos. Neste caso, contrariando relatos anedóticos pregressos publicados, o paciente não obteve resposta e evoluiu com progressão de doença. Aqui vale a pena ressaltar a extrema importância do diagnóstico histológico nesse grupo de doenças. Felizmente, os dois pacientes em que se diagnosticou gastrite após a revisão, estavam vivos no último seguimento, sem evidência de toxicidades relacionadas ao tratamento adotado na ocasião diagnóstica.

No linfoma MALT, observamos que a associação de cirurgia à quimioterapia foi a opção de tratamento mais adotada (40,9% dos casos). A terapia de erradicação foi indicada apenas em 9,1% dos casos e em

nenhum dos pacientes houve indicação de radioterapia, resultados bastante discordantes dos da literatura (73,74,84,85,86). Achamos que talvez esses resultados reflitam a não padronização da pesquisa de *H. pylori* e, novamente, é muito provável que o atendimento inicial não tenha sido feito pela equipe de hematologia.

Com relação à resposta ao tratamento, obtivemos RC em 73,1% dos pacientes com LDGCB e em 95% dos pacientes com linfoma MALT. Assim como a taxa de RC, a SLD e a SG foram superiores nos pacientes com linfoma indolente. Embora a falta de padronização limite a comparação entre os estudos, nossos resultados são semelhantes aos encontrados em algumas séries de pacientes (58,83,101).

Em nosso serviço, baseados nas dificuldades e após análise dos resultados obtidos durante a elaboração deste trabalho, com o objetivo de tentar tornar mais homogênea as condutas diagnósticas e terapêuticas dos casos de linfoma MALT gástrico, reelaboramos um protocolo de diagnóstico, estadiamento, tratamento e seguimento no serviço de Hematologia do HC-FMUSP (ANEXO 4,5).

7. Conclusões

- Não houve diferença estatística na distribuição de idade, sexo, manifestações clínicas, presença de sintomas B, estágio, lesão bulky, nível de DHL e β_2 M, presença de H. pylori, infiltração de medula óssea e estágio entre os pacientes portadores de linfoma MALT e LDGCB;
- Os pacientes portadores de LDGCB avaliados em nosso serviço se apresentaram mais comumente com IPI de baixo risco e intermediário baixo ao diagnóstico;
- Não houve diferença estatística no tipo nem no local de lesão endoscópica entre os pacientes portadores de linfoma MALT e LDGCB;
- Em relação à taxa de RC, SLD e SG de ambos os tipos histológicos, nossos resultados estão de acordo com os dados encontrados na literatura;
- Em virtude de semelhanças clínico-laboratoriais entre o linfoma MALT e o LDGCB, o correto diagnóstico histológico é essencial para uma adequada abordagem terapêutica;
- A padronização de condutas diagnósticas será essencial para que se tornem mais homogêneas as modalidades terapêuticas adotadas no HC-FMUSP;

ANEXO 1

FICHA PARA LEVANTAMENTO DOS PRONTUÁRIOS

LNH GÁSTRICO:

NOME: _____

RG HC: _____ Idade de início da doença: _____ Sexo: _____

Data diagnóstico: _____

Sintomas gastrointestinais:

 náuseas e/ou vômitos dor epigástrica hemorragia digestiva outros _____Sintomas constitucionais “sintomas B”: sim _____ não

E.D.A.: _____

H. pylori: + - não disponível Método: _____HDL: _____ β_2 _____ IPI: _____ ESTÁDIO: _____ EF: _____

A.P.: _____

Tipo histológico: MALT grandes células

Imuno-histoquímica:

BMO: _____

Estadiamento: () Tomografia

TAC Pescoço: _____

TAC Tórax: _____

TAC Abdômen: _____

TAC Pelve: _____

Data início do tratamento: _____ Data término do tratamento: _____

() Errad. da *H. pylori* - data _____

() radioterapia - data: _____

() cirurgia – qual: _____ - data _____ (

) quimioterapia – data: _____

Protocolo _____ No.ciclos _____ Término _____

Remissão completa: () não () sim - data entrou em RC: _____

Recidiva: () não () sim - Data da recidiva: _____

Data do último segmento: _____ Data do óbito: _____

ANEXO 2
TABELA DE IMUNO-HISTOQUÍMICA

CASO	CD20	CD3	AE1/3	CD5	CD23	CD10	cic1D1	Ki67	bcl2	revisão	AP ¹	AP ²
1	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	GC	GC
2	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	alto	nr	sim	GC	GC
3	+	-	+	nr	nr	nr	nr	alto	nr	sim	GC	GC
4	+	+	nr	nr	nr	-	nr	baixo	-	sim	GC	gastrite
5	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	alto	nr	sim	GC	GC
6	+	-	-	nr	nr	-	-	baixo	-	sim	GC	malt
7	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	malt	nd
8	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	malt	nd
9	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	alto	nr	sim	GC	GC
10	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	malt	nd
11	inc.	inc.	inc.	-	-	nr	nr	inc.	nr	sim	GC	GC
12	+	-	-	nr	nr	nr	nr	alto	nr	sim	malt	GC
13	inc.	inc.	-	nr	nr	nr	nr	inc.	nr	sim	GC	GC
14	+	+	-	nr	nr	nr	nr	baixo	nr	sim	malt	gastrite
15	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	GC	GC
16	+	-	+	nr	nr	-	nr	baixo	+	sim	malt	malt
17	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	malt	nd
18	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	malt	malt
19	+	-	-	nr	nr	nr	nr	alto	nr	sim	GC	GC
20	+	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	malt	nd
21	+	-	nr	nr	nr	-	nr	alto	+	sim	GC	GC
22	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	inc.	nr	sim	GC	GC
23	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
24	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
25	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
26	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	malt	nd
27	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	GC	GC
28	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	malt	nd
29	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	inc.	nr	sim	GC	GC
30	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	GC	GC
31	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	malt	nd
32	+	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	GC	GC
33	+	-	+	nr	-	nr	-	baixo	nr	sim	GC	malt
34	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
35	+	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
36	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
37	+	-	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	GC	GC
38	+	-	-	nr	nr	nr	nr	alto	-	sim	GC	GC
39	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
40	+	-	-	nr	nr	nr	nr	alto	nr	sim	GC	GC
41	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
42	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
43	+	-	-	-	-	nr	nr	alto	nr	sim	malt	GC
44	+	-	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	GC	GC
45	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	malt	nd
46	+	-	+	-	-	-	-	baixo	nr	sim	malt	malt
47	+	-	+	-	-	nr	-	baixo	nr	sim	GC	malt
48	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	GC	GC
49	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
50	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	GC	GC
51	+	-	+	-	nr	nr	-	baixo	nr	sim	malt	malt
52	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	alto	nr	sim	GC	GC
53										não	malt	nd
54	+	-	+	-	-	nr	nr	nr	nr	sim	malt	malt
55	+	-	-	-	-	-	-	alto	-	sim	malt	GC
56	+	-	+	nr	nr	nr	nr	alto	nr	sim	GC	GC
57	+	-	-	nr	-	nr	nr	baixo	nr	sim	malt	malt
58	+	-	+	-	-	-	-	inc.	nr	sim	GC	malt
59	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	GC	nd
60	+	-	+	-	-	-	-	baixo	nr	sim	malt	malt
61	+	-	-	nr	nr	nr	nr	nr	nr	sim	GC	GC
62	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	não	malt	nd

nr=não realizado, nd=não disponível, GC=grandes células;

ANEXO 3
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

CHOP

Ciclofosfamida 750mg/m² EV D1

Doxorrubicina 50mg/m² EV D1

Vincristina 1,4mg/m² EV D1

Prednisona 60mg/m² VO D1-D5

Mini-CHOP

Ciclofosfamida 600mg/m² EV D1

Doxorrubicina 25mg/m² EV D1

Vincristina 1,4mg/m² EV D1

Prednisona 60mg/m² VO D1-D5

COP

Ciclofosfamida 650mg/m² EV D1

Vincristina 1,4mg/m² EV D1

Prednisona 60mg/m² VO D1-D5

CLORAMBUCIL

Clorambucil 10mg/m² VO D1-D4

ETOPOSIDE/DEXAMETASONA

Etoposide 50mg VO D1-D7

Dexametasona 20mg VO D1-D7

ANEXO 4

LINFOMA MALT

ABORDAGEM APÓS DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:

História

Exame físico

Exames laboratoriais

- Realizar exames padronizados para outros linfomas e;
- Sorologia para *H. pylori*;

EDA

- EDA com macrobiópsias;
- Especificar 02 biópsias de cada região do estômago;
- Pesquisa histológica de *H. pylori*;

Exames de imagem:

- Tomografia de pescoço, tórax, abdômen, pelve;
- Ultrassonografia endoscópica;

BMO

AVALIAÇÃO DO ANEL DE WALDEYER (ORL)

ANEXO 5

LINFOMA MALT

SUGESTÃO DE TRATAMENTO:

Estádio precoce (I) *H. pylori*+ :

- Erradicação da *H. pylori*;^{*}
- Se persistir *H. pylori*: prescrever esquema de falência* (desde que lesão estável)
- Se persistência histológica do linfoma, porém *H. pylori* - = aguardar 12 meses antes de considerar refratário à terapia de erradicação (fazer seguimento abaixo)
- Se progressão: radioterapia;

Estádio precoce (I) *H. pylori* – e estádios (II1,II2):

- Radioterapia como primeira escolha ou;
- Quimioterapia segundo protocolo para LNH indolente adotado na ocasião;

Estádio avançado (IIE, IV):

- Seguir orientação de protocolo para LNH indolente adotado na ocasião;

* ESQUEMA DE ESCOLHA:

Clarithromicina 500 mg VO 12/12h x 7 dias

Amoxicilina 1,0 g VO 12/12h x 7 dias

Omeprazol 10 mg VO 12/12h x 7 dias

ESQUEMA DE FALÊNCIA:

Sal de bismuto 240mg VO 12/12h x 14 dias

Furazolidona 200mg VO 12/12h x 14 dias

Amoxicilina 1,0g VO 12/12h x 14 dias

Omeprazol 20mg VO 12/12h x 14 dias

SUGESTÃO DE SEGUIMENTO:

- EDA de controle a cada 3 meses no primeiro ano, com biópsias de áreas suspeitas;
- EDA de controle a cada 6 meses no segundo ano com biópsias de áreas suspeitas;
- EDA de controle anual, com biópsias de áreas suspeitas;

9. REFERÊNCIAS

1. Harris, NL.; Jaffe, ES.; Stein, H.; Banks, PM.; Chan, JK.; Cleary, ML.; et al. A revised Europea-American classification of the Lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 84:1361-92, 1994.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology & Genetics: Tumours of Haematopoietic and Limphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours. Internacional Agency for Research on Cancer (IARC Press). Lyon 2001.
3. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972; 29:252-260.
4. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer*. 1978; 42:693-707.
5. Isaacson, PG.; Wright, DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983; 52:1410-1416.
6. The Non-Hodgkin's lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the Internacional Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89:3909-3918.
7. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993; 342:575-577.

8. Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol*. 2000;12:383-394.
9. Ahmedin Jemal, Taylor Murray, Elizabeth Ward, Alicia Samuels, Ram C. Tiwari, Asma Ghafoor, Eric J Feuer, Michael J Thun. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55:10-30.
10. Bigni R. Instituto Nacional do Câncer. Linfoma não Hodgkin [citado em: 29 junho 2004]. Disponível em: <http://www.gov.br>.
11. Gurney KA, Cartwright RA, Gilman EA. Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkins lymphoma in a population based registry. *Br J Cancer*. 1999; 79:1929-34.
12. Severson RK, Davis S. Increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer*. 1990;66:1283-1287.
13. Ulrich A, Fischbach W, Blettner M. Incidence of gastric B-cell lymphomas: a population based study in Germany. *Ann Oncol*. 2002; 13:1120-7.
14. Ben-Khelifa H, Sabbagh LC. Gastric lymphoma: Is the worldwide incidence rising? *Gastrointest Endosc*. 2002; 56:955-6.
15. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, De Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet*. 1992; 339: 834-835.
16. d'Amore F, Christensen BE, Brincker H, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study group. *Eur J Cancer*. 1991;27:1201-8.

17. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;16:1311-5.
18. Dooley CP, Colen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI, Blaser Perez GI, Blaser MJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med*. 1989; 321:1562-1566.
19. Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T, Miki K, Graham DY. Relationship of *H. pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology*. 1992;102:760-766.
20. Holcombe C, Omotora BA, Eldridge J, Jones DM. *H. Pylori*, the most common bacterial infection in Africa: A random serological study. *Am J Gastroenterology*. 1992; 87:28-30.
21. Souto FJD, Fontes CJF, Rocha GA, Oliveira AMR, Mendes EN, Queiroz DMM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998; 93: 171-174.
22. Lyra AD, Santana G, Santana N, Silvany-Neto A, Magalhães E, Pereira EM, Mascarenhas R, Lyra MC, Veiga A, Ferreira K, Zaterka S, Lyra LG. Seroprevalence and risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection in blood donors in Salvador, Northeast-Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2003; 7:339-345.
23. H. Vieira MO, Borini O, Galvão Filho O, Medeiros JM, Cunha ACF, Cunha LHA, Córdova CS, Pinheiro JT, Souza IV, Botelho LJ, Dantas W. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in adults submitted to endoscopy in southern Brazil. *Rev. Hosp. São Paulo Esc. Paul. Med*. 1995; 6:64-70.

24. Eck M, Schmauber B, Greiner A, Muller-Hermelink HK. *Helicobacter pylori* in gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Type Lymphoma. In: Fiscbach W. *Gastrointestinal Lymphoma*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin;2000. p.9-17.
25. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in the antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*. *J Clin Pathol*;1989;42:1269-71.
26. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991; 338:1175-6.
27. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994;330: 1267-71.
28. Hungria VTM, Castro NS, Chiattonne, CS, Paes, RPP. *Helicobacter pylori* associado a linfoma gástrico primário tipo MALT. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter*. 1994;16:279-281.
29. Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from-low grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993; 342:571-4.
30. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122:767-9.
31. Zucca E, Roggero E, Maggi-Solca N, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus (HCV) infections among non-Hodgkin's lymphoma patients in southern Switzerland. *Haematologica*. 2000;85:147-53.

32. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1997; 40:297-301.
33. Eck M, Schmauber B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller-Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology*. 1997;112:1482-1486.
34. Peng H, Ranaldi R, Diss TC, Isaacson PG, Bearzi I, Pan L. High frequency of CagA+ *Helicobacter pylori* infection in high-grade gastric MALT B-cell lymphomas. *J Pathol*. 1998;185:409-412.
35. Ye H, Liu H, Attygalle A, Wotherspoon AC, Nicholson AG, et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *Helicobacter pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood*. 2003;102:1012-1018.
36. Stolte M, Kroher G, Meining A, Morgner A, Bayerdorffer E, Bethke B. Comparison of *Helicobacter pylori* and *H heilmannii* gastritis – matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:28-33.
37. O'Rourke JL, Dixon MF, Jack A, Enno A, Lee A. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in an animal model of 'Helicobacter heilmannii' infection. *J Pathol*. 2004; 203:896-903.
38. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology*. 2000;118:821-828.

39. Wotherspoon, AC.; Finn, TM.; Isaacson, PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*. 1995;85:2000-2004.
40. Bryns RK, Almaguer PD, Leathery KE, McCourty A et al. Numerical cytogenetics abnormalities of chromosomes 3,7 and 12 in marginal zone B-cell lymphomas. *Mod Pathol*. 1996;9:995-1000.
41. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type. *Cancer Res*. 1997;57:3944-3948.
42. Rosenwald, A.; Ott, G.; Stilgenbauer, S.; et al. Exclusive detection of t(11;18)(q21;q21) in extranodal marginal zone B cell lymphomas (MZBL) of MALT type in contrast to other MZBL and extranodal large B cell lymphomas. *Am J Pathol*. 1999; 155:1817-1821.
43. Remstein ED, James CD, Kurtin PJ. Incidence and subtype specificity of API2-MALT1 fusion translocations in extranodal, nodal, and splenic marginal zone lymphomas. *Am J Pathol*. 2000; 156:1183-8.
44. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmesttraux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. Pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2002; 122:1286-94.
45. Chuang SS, Lee C, Hamoudi RA, Liu H, Lee PS, Ye H, et al. High frequency of t(11;18) in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas in Taiwan, including one patient with high-grade transformation. *Br J Haematol*. 2003; 120:97-100.

46. Baens, M.; Maes, B.; Steyls, A.; Geboes, K.; Marynen, P.; De Wolf-Peeters, C. The product of the t(11,18), an API2-MLT fusion marks nearly half of gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. *Am J Pathol.* 2000;156:1433-1439.
47. Zhang, Q.; Siebert, R.; Yan, M.; et al. Inactivating mutations and overexpression of Bcl10, a caspase recruitment domain-containing gene, in MALT lymphoma with t(1;14)(p22;q32). *Nat Genet.* 1999;22:63-68.
48. Willis, TG.; Jadayel, DM.; Du, MQ.; et al. Bcl-10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell.* 1999;96:35-45.
49. Liu, H.; Ye, H.; Dogan, A.; et al. T(11;18) (q21;q21) is associated with more advanced MALT lymphoma that expresses nuclear bcl10. *Blood.* 2000;98:1182-1187.
50. Du, M.; Peng, H.; Shing, N.; Isaacson, PG.; Pan, L. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood.* 1995; 86:4587-4593.
51. Starostik, P.; Greiner, A.; Schultz, A.; et al. Genetic aberrations common in gastric high-grade large B-cell lymphoma. *Blood.* 2000;95:1180-1187.
52. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology.* 1987,11,445-462.
53. Chan JKC, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol.* 1990; 136:1153-64.

54. Montalban C, Manzanal A, Castrillo JM, Escribano L, Bellas C. Low grade gastric B-cell MALT lymphoma progressing into high grade lymphoma. Clonal identity of the two stages of the tumor, unusual bone involvement and leukemic dissemination. *Histopathology*. 1995;27:89-91.
55. de Jong D, Boot H, van Heerde P, Hart GA, Taal BG. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology*. 1997; 112:1466-1474.
56. Hüssel T, Isaacson PG, Crabtree JE et al. Helicobacter specific tumor-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol*. 1996; 178: 122-127.
57. Faria RE, Morais JC, Carneiro ACS, Rocha AFM, Silva SG, Madi K, Nucci M, Pucheri W, Spector N. Linfomas MALT do estômago: estudo clinicopatológico de 30 pacientes submetidos à gastrectomia. *J Bras Patol*. 1998;34:286-295.
58. Cogliatti SB, Schmid U, Schumscher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology*;1991;101:1159-1170.
59. Castrillo JM, Montalban C, Obeso G, Piris MA, Rivas MC. Gastric B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: a clinicopathological study in 56 patients. *Gut*.1992;33:1307-1311.
60. Taal, BG.; Boot, H.;Van Heerde, de Jong D, Hart AAM, Burgers JMV. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut*.1996;39:556-561.

- 61.Koch, P.; del Valle, F.; Berdel, WE.; et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol.* 19:3861- 73,2001.
- 62.Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, Salles G, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*;2000; 95:802-6.
- 63.Du, MQ.; Xu, CF.; Diss, TC.; Peng, HZ.; Wotherspoon, AC.; Isaacson, PG.; Pan, LX. Intestinal dissemination of gastric MALT lymphoma. *Blood*;1996;88:4445-51.
- 64.Du, MQ.; Peng, HZ.; Dogan, A.; et al. Preferential dissemination of B-cell gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma to the splenic marginal zone. *Blood*;1997;90:4071-4077.
- 65.Wündisch T, Neubauer A, Stolte M, Ritter M, Thiede C. B-cell monoclonality is associated with lymphoid follicles in gastritis. *Am J Surg Pathol*;2003;27:882-7.
- 66.Thiede C, Wündisch T, Alpen B, Neubauer B, Morgner A, Schmitz M, Ehninger G, Stolte M, Bayerdörffer E, Neubauer A. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of Helicobacter pylori infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*; 2001;19:1600-9.
- 67.Tzankov A, Hittmair A, Hermelink HKM, Rüdiger T, Dirnhofer S. Primary gastric follicular lymphoma with parafollicular monocytoid B- cells and lymphoepithelial lesions, mimicking extranodal marginal zone lymphoma of MALT. *Virchows Arc*; 2002;441:614-617.

- 68.Saul SH, Kapadia SB. Primary lymphoma of Waldeyer's ring—clinicopathologic study of 68 cases. *Cancer*. 1985;56:157-166.
- 69.Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2001;48:454-460.
- 70.Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31:1861-1.
- 71.Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol*. 1994; 5:397-400.
- 72.Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection: MALT Lymphoma Study Group. *Lancet*;1995;345:1591-1594.
- 73.Steinbach, G.; Ford, R.; Gloor, G.; et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: an uncontrolled trial. *Ann Intern Med*;1999;131:88-95.
- 74.Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut*. 2004;53:34-37.

75. de Jong, D.; Aleman, BM.; Taal, BG., Boot, H. Controversies and consensus in the diagnosis, work-up and treatment of gastric lymphoma: an international survey. *Ann Oncol.* 1999;10:275-280.
76. El-Zimaity HM, Wotherspoon A, de Jong D; Houston MALT lymphoma Workshop. Interobserver variation in the histopathological assessment of malt/malt lymphoma: towards a consensus. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;34:6-6.
77. Morgner A, Miehke S, Fischbach W, Schmitt W, Müller-Hermelink H, Greiner A, et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001;19:2041-2048.
78. Alsolaiman MM, Bakis G, Nazeer T, MacDermott RP, Balint JA. Five years of complete remission of gastric diffuse large B cell lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2003;52:507-509.
79. Jones SE, Miller T, Connors JM. Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1989;7:1186-91.
80. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-6.
81. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P et al. Chop chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.

82. Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment. *Gut*, 2001;48:297-303.
83. Koch, P.; del Valle, F.; Berdel, WE.; et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined Surgical and Conservative Management only in localized Gastric Lymphoma Results of the Prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*. 19:3874-3883, 2001.
84. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol*. 1998;16:1916-1921.
85. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M et al. Stage I and II malt lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1258-1264.
86. Fung CY, Grossbard ML, Linggood RM et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: long term outcome after local treatment. *Cancer*. 1999;85:9-17.
87. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Wells W et al. Localized Mucosa-Associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2003; 21:4157-4164.
88. Montalban C, Castrillo JM, Abaira V et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol*. 1995; 6:355-362.

- 89.Hammel P, Haioun C, Chaumette MT et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol.* 1995;13:2524-2529.
- 90.Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C et al. Groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte (GELA). Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol.*2002;97:292-297.
- 91.Jäder G, Neumeister P, Brezinschek R at al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2002;20:3872-3877.
- 92.Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood.* 2003;102:2741-2745.
- 93.Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJM, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:1979-1983.
- 94.Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fischer RI, Connors TA, et al. Report of an Internacional Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999;17:1244-1253.
- 95.The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* ; 1993;329: 987-94.

- 96.Hermann R, Panahon AM, Barcos MP, Walsh D, Stutzman L. Gastrointestinal Involvement in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer*. 1980; 46: 215-222.
- 97.Kong SH, Kim MA, Park DJ, Lee HJ, Lee HS, Kim CW, Yang Hk, et al. Clinicopathologic features of surgically resected primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2004; 10:1103-9.
- 98.Abrahão EHN. Tratamento do linfoma difuso de grandes células B: experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2004.95p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- 99.Penz MZ, Fiebigger WCC, Valencak JB, Österreicher C, BA-Ssalamah A, et al. Beta-2-microglobulin levels in patients with extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) – type: a retrospective analysis. *Anticancer Research*. 2001;21:3049-52.
- 100.Avilés A, Narváez BR. Beta-2 microglobulin and lactate dehydrogenase levels are useful prognostic markers in early stage primary gastric lymphoma. *Clin Lab Haem*. 1998;20:297-302.
- 101.Lópes-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, Bosch F, Villamor N, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J Clin Oncol*. 2005; 23:2797-2804.
- 102.Raderer M, Valencak J, Österreicher C et al. Chemotherapy for treatment of primary gastric high-grade B-cell lymphoma in stages IE and IIE. *Cancer*. 2000; 88:1979-1985.

103. Raderer M, Chott A, Drach J, Montalban C, Dragosics B, Jäger U, et al. Chemotherapy for management of localized high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary?. *Ann Oncol.* 2002; 13:1094-98.
104. Binn M, Ruskone-Fourmestraux A, Lepage E, et al. Surgical resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone: comparison of two strategies to treat diffuse large B-cell gastric lymphoma. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1751-57.