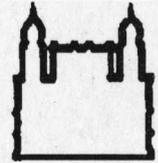




UFBA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**



FIOCRUZ

Curso de Pós-Graduação em Patologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**LINFOMAS NÃO-HODGKIN COM MANIFESTAÇÃO
EXTRANODAL AO DIAGNÓSTICO EM SALVADOR - BAHIA:
ASPECTOS CLÍNICOS E CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA
SEGUNDO A OMS-2001**

MARINHO MARQUES DA SILVA NETO

**Salvador - Bahia - Brasil
2006**



001810

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia

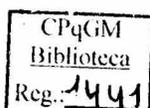
**LINFOMAS NÃO-HODGKIN COM
MANIFESTAÇÃO EXTRANODAL AO
DIAGNÓSTICO EM SALVADOR-BAHIA:
ASPECTOS CLÍNICOS E CLASSIFICAÇÃO
HISTOPATOLÓGICA SEGUNDO A OMS-2001**

MARINHO MARQUES DA SILVA NETO

Orientadora: Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo

Dissertação apresentada para a obtenção
do grau de Mestre em Patologia, área de
concentração em Patologia Experimental.

Salvador – Bahia



Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

S5861 Silva Neto, Marinho Marques
Linfomas Não-Hodgkin com manifestação extranodal ao diagnóstico em
Salvador-Bahia: aspectos clínicos e classificação histopatológica segundo a
OMS-2001. [manuscrito] / Marinho Marques da Silva Neto.
- 2006.
131 f. : il. ; 30 cm.

Datilografado (fotocópia).

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina.
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2006.

Orientadora: Profa. Dra. Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo. Departamento
de Anatomia Patológica e Medicina Legal da UFBA.

1. Linfoma Não - Hodgkin. 2. Histopatologia. 3. Salvador. I. Título.

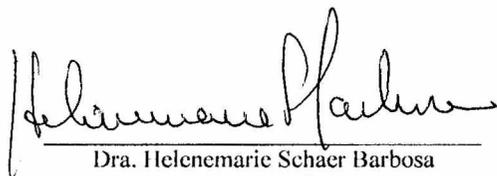
CDU 616-006.04(813.8)

“LINFOMAS NÃO-HODGKIN COM MANIFESTAÇÃO EXTRANODAL AO DIAGNÓSTICO EM SALVADOR-
BAHIA: ASPECTOS CLÍNICOS E CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA SEGUNDO A OMS 2001”

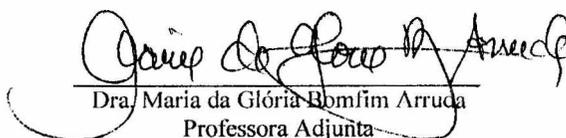
MARINHO MARQUES DA SILVA NETO

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA



Dra. Helenemarie Schaer Barbosa
Professora Adjunta
FAMED - UFBA



Dra. Maria da Glória Bomfim Arruda
Professora Adjunta
FAMED - UFBA



Dra. Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo
Professora Adjunta
FAMED - UFBA

À minha esposa Estela e
meus filhos Fernanda e Eduardo,
pela compreensão das ausências.

Amo vocês.

Homenagem póstuma

Aos meus avós Rachel e Divaldo

“Saberemos sorrir de novo, cantar a plena voz, vibrar a vida

E as explicações de nada valerão,

Só compreende Quem ressuscitou.”

(Kalil Gibran)

“Mais do que máquinas e inteligência precisamos de afeição e doçura.”

(Charlie Chaplin)

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de toda energia que criou e mantém o universo.

A minha mãe Lindanece e meus irmãos Nanci, Raquel e Marconi pelo constante apoio em todas as fases da minha vida.

A Profa. Dra. Iguaracyra Araújo pela pronta aceitação para orientar-me no mestrado e por tê-lo feito de forma tão brilhante em todas as etapas.

A todos os funcionários do Núcleo de Oncologia da Bahia, em especial a Dra. Gildete Lessa, por saber incentivar e propiciar meios para o aprimoramento de seus profissionais.

A todos os funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Aristides Maltez pela ajuda na identificação dos casos e pela sempre boa vontade em ajudar ao próximo.

Aos Drs. Eduardo Martins Netto e Antônio Augusto Moura da Silva pelo auxílio na realização das análises estatísticas.

A todos os meus colegas de curso que, diariamente, partilharam alegrias e tristezas no cumprimento desta difícil tarefa, em especial a Clarissa Rocha, Fred Luciano Neves e Carlos Alberto Santos.

A todos os funcionários do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia, local onde dei meus primeiros passos na Hematologia e onde aprendo cada dia mais sobre esta fascinante especialidade, em especial a Dra. Karla Mota, minha grande amiga e incentivadora.

A todos os pacientes que participaram deste estudo. Em qualquer lugar que estejam desejo-lhes que Deus ilumine os seus caminhos por esta contribuição que estão dando para a ciência e em prol de pacientes futuros.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 LINFOMAS NÃO-HODGKIN	20
2.1.1 Definição	20
2.1.2 Epidemiologia	20
2.1.3 Etiologia	22
2.1.3.1 Imunossupressão	22
2.1.3.2 Doenças auto-imunes	22
2.1.3.3 Infecções virais	23
2.1.3.4 Outras infecções	23
2.1.3.5 Fatores ambientais e ocupacionais	24
2.1.4 Aspectos clínicos	24
2.1.5 Estadiamento	25
2.1.6 Índice prognóstico internacional	28
2.1.7 Classificação histopatológica	29
2.1.8 Tratamento	32
2.2 LINFOMAS NÃO-HODGKIN EXTRANODAIS	32

2.2.1 Definição	32
2.2.2 Epidemiologia	34
2.2.3 Principais subtipos histológicos de LNHS extranodais	35
2.2.3.1 Neoplasias linfóides de células B	35
2.2.3.1.1 Linfoma difuso de grandes células B	35
2.2.3.1.2 Linfoma plasmablástico	37
2.2.3.1.3 Linfoma extranodal da zona marginal de tecido linfóide associado a mucosas	37
2.2.3.1.4 Linfoma de Burkitt	41
2.2.3.1.5 Linfoma de células do manto	43
2.2.3.1.6 Linfoma folicular	44
2.2.3.2 Neoplasias linfóides de células T/NK	45
2.2.3.2.1 Leucemia/linfoma de células T do adulto	45
2.2.3.2.2 Micose fungóide/síndrome de Sézary	45
2.2.3.2.3 Linfoma anaplásico de grandes células	48
2.2.3.2.4 Linfoma de células T periféricas não especificado	49
2.2.4 Sítios extranodais mais freqüentemente acometidos	50
2.2.4.1 Trato gastrointestinal	50
2.2.4.2 Pele	53
2.2.4.3 Trato gênito-urinário	56
2.2.4.4 Linfomas de cabeça e pescoço	56
2.2.4.5 Linfoma primário de sistema nervoso central	59
2.2.4.6 Outros sítios acometidos	60
2.3 LINFOMAS NÃO-HODGKIN EXTRANODAIS E AIDS	61
3 OBJETIVOS	66

3.1 GERAL	66
3.2 ESPECÍFICOS	66
4 JUSTIFICATIVA	67
5 PACIENTES E MÉTODOS	69
5.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES	69
5.2 COLETA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS	69
5.3 ESTUDO HISTOPATOLÓGICO	70
5.4 ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO	70
5.4.1 Procedimento para imuno-histoquímica	72
5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	73
6 RESULTADOS	74
6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES	74
6.2 DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES	75
6.2.1 Sítios de acometimento	75
6.2.2 Estadiamento clínico	76
6.2.3 Presença ou não de sintomas B	77
6.2.4 Estado clínico dos pacientes pela escala de desempenho do ECOG	78
6.2.5 Índice Prognóstico Internacional	79
6.2.6 Terapêutica instituída	79
6.2.7 Seguimento clínico	80
6.3 DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES	83
6.3.1 LDH	83
6.3.2 Sorologias virais	84
6.4 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E IMUNO-HISTOQUÍMICOS	87

7 DISCUSSÃO	99
8 CONCLUSÕES	112
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
ANEXO I	127
ANEXO II	129
ANEXO III	131

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Patogênese da Micose Fungóide	48
Figura 2: Aspectos histológicos e IHQ dos linfomas tonsilares	94
Figura 3: Aspectos histológicos e IHQ dos linfomas B cutâneos	95
Figura 4: Aspectos histológicos e IHQ do LDGCB gástrico	96
Figura 5: Aspectos histológicos e IHQ do linfoma MALT gástrico	97
Figura 6: Aspectos histológicos e IHQ do LAGC (palato)	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Procedimentos especiais para estadiamento de LNH em localizações específicas	27
Tabela 2: Classificação da OMS-2001 das neoplasias linfóides de células B	30
Tabela 3: Classificação da OMS-2001 das neoplasias linfóides de células T e NK	31
Tabela 4: Classificação da OMS/EORTC para linfomas cutâneos	54
Tabela 5: Classificação da OMS-2001 dos LNHS associados à AIDS	62
Tabela 6: Anticorpos a serem utilizados para imuno-histoquímica	71
Tabela 7: Desempenho clínico versus estadiamento dos pacientes com LNH extranodal	78
Tabela 8: Características gerais, clínicas e laboratoriais dos LNHS extranodais	85
Tabela 9: Comparativo entre as principais características dos LNHS B e T	92

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Número de casos de LNHS extranodais distribuídos por faixa etária	74
Gráfico 2: Distribuição do número de pacientes quanto ao sítio extranodal de acometimento	76
Gráfico 3: Curva de sobrevida global dos pacientes (análise de Kaplan-Meier)	81
Gráfico 4: Curva de sobrevida global segundo o estadiamento	82
Gráfico 5: Distribuição dos subtipos histológicos de LNH	88
Gráfico 6: Distribuição dos linfomas B e T conforme os sítios de acometimento	91

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CD: *Cluster of differentiation*

CHOP: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina e Prednisona

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

COP: Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona

EBV: Vírus Epstein-Barr

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

EUA: Estados Unidos da América

HAART: Terapia Antiretroviral de Alta Eficácia

HAM: Hospital Aristides Maltez

H&E: Hematoxilina-eosina

HHV-8: Herpes-Vírus Humano Tipo 8

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HTLV: Vírus Linfotrópico de Células T Humanas

Ig: Imunoglobulina

IgA: Imunoglobulina da Classe A

IgD: Imunoglobulina da Classe D

IgG: Imunoglobulina da Classe G

IgM: Imunoglobulina da Classe M

IHQ: Imuno-histoquímica

INCA: Instituto Nacional do Câncer

IPI: Índice Prognóstico Internacional

LAGC: Linfoma Anaplásico de Grandes Células

LB: Linfoma de Burkitt

LDGC: Linfoma Difuso de Grandes Células

LDGCB: Linfoma Difuso de Grandes Células B

LDH: Desidrogenase Láctica

LEP: Linfoma Efusional Primário

LNH: Linfoma não-Hodgkin

LNHs: Linfomas não-Hodgkin

MALT: Tecido Linfóide Associado a Mucosas

MCT: Ministério da Ciência e Tecnologia

OMS: Organização Mundial da Saúde

RCBP: Registros de Câncer de Base Populacional

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

SNC: Sistema Nervoso Central

TdT: Transferase deoxinucleotil Terminal

TGI: Trato Gastrointestinal

TNF: Fator de Necrose Tumoral

WHO: *World Health Organization*

RESUMO

LINFOMAS NÃO-HODGKIN COM MANIFESTAÇÃO EXTRANODAL AO DIAGNÓSTICO EM SALVADOR-BAHIA: ASPECTOS CLÍNICOS E CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA SEGUNDO A OMS-2001.

[INTRODUÇÃO] Linfomas não-Hodgkin (LNH) extranodais representam mais de 20% de todos os linfomas e apresentam atualmente um aumento da taxa de incidência maior que LNH nodais. O trato gastrointestinal é o principal sítio acometido, seguido por cabeça e pescoço e pele. O sítio principal de acometimento pode variar conforme a região geográfica, assim como o subtipo histológico. **[OBJETIVOS]** Classificar, segundo a OMS-2001, os LNH extranodais ocorridos em Salvador-Bahia; observar o principal sítio extranodal acometido, bem como os principais subtipos histológicos; estudar as principais características clínicas e laboratoriais dos LNH extranodais em nosso meio. **[PACIENTES E MÉTODOS]** Estudo descritivo, retrospectivo, realizado no período de janeiro de 1999 a julho de 2001, através do levantamento de dados de prontuários dos pacientes do Hospital Aristides Maltez, em Salvador-Bahia. Foram revistos 145 casos de LNH sendo que 44 casos eram de LNH com manifestação extranodal ao diagnóstico. Os casos com manifestação extranodal foram submetidos à revisão histológica, imuno-histoquímica e classificados segundo a OMS-2001. Foram excluídos casos com manifestação extranodal na recidiva, casos de mieloma múltiplo/plasmocitoma e 4 casos sem informações suficientes em prontuário. **[RESULTADOS]** A frequência de LNHs extranodais foi de 30,3%. A média de idade foi de 55,6 anos (variando de 17 a 86 anos) e a relação homem/mulher foi de 1:1. A maioria dos pacientes apresentavam estadios avançados (III ou IV), sintomas B, LDH normal, ECOG entre 0 e 1 e IPI entre 0 e 2. Nove pacientes estão vivos e em remissão completa (22,5%). O principal sítio extranodal acometido foram as tonsilas (11 casos), seguidas pela cavidade oral (9 casos), pele (9 casos) e estômago (5 casos), dentre outros. Em 7 pacientes havia dois sítios extranodais acometidos. O subtipo histológico mais freqüente foi o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), em 27 casos (71,1%). **[CONCLUSÃO]** Diferentemente da maioria da literatura, encontramos as tonsilas como o mais freqüente sítio extranodal de acometimento dos LNH. O LDGCB foi o subtipo histológico mais freqüente. **[PALAVRAS-CHAVE]** Linfoma não-Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin extranodal, classificação OMS-2001 das neoplasias linfóides.

ABSTRACT

NON-HODGKIN'S LYMPHOMA WITH EXTRANODAL MANIFESTATION AT THE DIAGNOSTIC IN SALVADOR-BAHIA: CLINICAL ASPECTS AND HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION ACCORDING TO THE WHO-2001.

[INTRODUCTION] Extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL) represents more than 20% of all lymphomas and presently the incidence rate is higher than nodal lymphomas. The gastrointestinal tract is the main involved site, followed by the head and neck and the skin. The main involved site may vary according to the geographic region, as well as the histological subtype. **[OBJECTIVES]** Classify, according to the WHO-2001 the extranodal NHL that occurred in Salvador-Bahia; observe the main extranodal involved site, as well as the main histological subtypes; study the main clinical and laboratorial characteristics of the extranodal NHL in our city. **[PATIENTS AND METHODS]** Descriptive and retrospective study, which was carried out from January 1999 to July 2001, through collection of the data from patient's charts from Aristides Maltez Hospital, in Salvador-Bahia. A hundred and forty five cases of NHL have been reviewed, 44 of which were NHL with extranodal manifestation at diagnosis. These cases were submitted to histological and immunohistochemistry review, and classified according to the WHO-2001. Cases in which extranodal manifestation occurred at relapse and cases of multiple myeloma / plasmacytoma were excluded, as well as 4 cases without sufficient information's in their charts. **[RESULTS]** The frequency of extranodal NHL was 30.3%. The average age was 55.6 years (range 17 to 86 years-old), and the male/female ratio was 1:1. The majority of the patients showed advanced stages (III or IV), B symptoms, normal LDH, ECOG between 0 and 1, and IPI between 0 and 2. Nine patients are still alive in complete remission (22.5%). The main extranodal involved site were tonsils (11 cases), followed by oral cavity (9 cases), skin (9 cases), and stomach (5 cases), among others. Seven patients had two extranodal involved sites. The main histological subtype was diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in 27 cases (71.1%). **[CONCLUSIONS]** Differently from most other studies, the tonsils were the most frequently involved site in NHL in Salvador-Bahia. DLBCL was the most frequent histological subtype. **[KEY-WORDS]** Non-Hodgkin lymphoma, extranodal non-Hodgkin lymphoma, WHO-2001 classification of the lymphoid malignancies.

1 INTRODUÇÃO

Linfomas não-Hodgkin são um grupo heterogêneo de desordens linfoproliferativas originadas principalmente em linfonodos e órgãos extranodais (OGUCHI et al., 2002) sendo, desta última forma, referidos como linfomas extranodais primários (ZUCCA et al., 1997).

Linfomas extranodais primários correspondem a mais de 20% de todos os linfomas (GOSPODAROWICZ & SUTCLIFFE, 1995; KROL et al., 2003). A definição de linfoma extranodal primário, particularmente na presença de doença nodal e extranodal, permanece controversa. De forma sucinta, linfomas podem ser considerados extranodais quando, após a rotina de estadiamento, demonstra-se que não há envolvimento nodal ou há um envolvimento mínimo, com um componente extranodal dominante (ZUCCA et al., 1997). Mais recentemente tem sido proposto que componentes nodal mínimo e extranodal dominante podem ser definidos, respectivamente, como menor que 25% e maior que 75% do volume total do tumor, porém esta proposta não foi universalmente aceita (ZUCCA et al., 1997).

A maioria dos linfomas extranodais primários são linfomas B difusos de grandes células (LDGCB) e linfomas de tecidos linfóides associados a mucosas, sendo menos comuns outros subtipos histológicos como linfoma folicular e linfoma da zona do manto (GOSPODAROWICZ & SUTCLIFFE, 1995). Os linfomas indolentes, particularmente os que acometem os tecidos linfóides associados a mucosas (MALT), apresentam excelente prognóstico e

ocorrem mais freqüentemente no estômago, glândulas salivares, anel de Waldeyer, tireóide e órbita (GOSPODAROWICZ & SUTCLIFFE, 1995). Os LDGCB extranodais comumente ocorrem no anel de Waldeyer, seios paranasais, tireóide, mama, intestino e osso, sendo potencialmente curáveis com modalidades combinadas de terapia (GOSPODAROWICZ & SUTCLIFFE, 1995).

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2001 (JAFFE et al., 2001) apresenta uma lista de neoplasias linfóides bem definidas pelas suas características clínicas, histopatológicas, imuno-histoquímicas e genéticas, sendo atualmente amplamente utilizada para diagnóstico das neoplasias hematológicas, em especial dos linfomas. O uso desta classificação tem permitido identificar diferenças geográficas quanto à freqüência dos diferentes subtipos de linfomas.

No presente estudo selecionamos os casos de LNHS com manifestação extranodal ao diagnóstico, ocorridos no período de janeiro de 1999 a julho de 2001, no Serviço de Anatomia Patológica do HAM, em Salvador, Bahia, Brasil. Estes linfomas foram classificados pela OMS-2001 (JAFFE et al., 2001); foram levantados os dados clínicos e laboratoriais como idade, sexo, estadiamento, sítio(s) extranodal(is) acometido(s), valor de LDH, dentre outros parâmetros, a fim de conhecermos o comportamento e a freqüência destes tumores na nossa população, uma vez que existem diferenças na freqüência dos linfomas extranodais em diferentes países e é possível que as características clínico-epidemiológicas ou morfológicas sejam distintas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LINFOMAS NÃO-HODGKIN

2.1.1 Definição

Linfomas não-Hodgkin são um grupo heterogêneo de doenças malignas clonais que resultam de mutação somática no linfócito progenitor. A linhagem da célula afetada carrega o fenótipo de célula B, T ou NK (*natural killer*), como determinado por imunofenotipagem e/ou estudos de rearranjo gênico (VAN DER WAAL et al., 2005).

Linfomas podem acometer os linfonodos ou qualquer outro órgão. A ocorrência de linfomas em órgãos não-linfóides pode ser secundária à disseminação de um sítio primário nodal ou a uma manifestação primária de doença extranodal (VAN DER WAAL et al., 2005; OGUCHI et al., 2002).

2.1.2 Epidemiologia

Linfomas não-Hodgkin representam 5% de todas as malignidades e representam o 5º câncer mais comum nos Estados Unidos com uma taxa de incidência anual de 56.200 casos (GRIBBEN & LA CASCE, 2005).

Para a maioria dos subtipos de linfoma, as taxas de incidência são maiores em homens que em mulheres. Uma das exceções são linfomas da tireóide que

acometem mais mulheres (MÜLLER et al., 2005). Pacientes brancos são mais acometidos que negros, exceto para negros na faixa etária de 25 a 54 anos (GRIBBEN & LA CASCE, 2005; MÜLLER et al., 2005).

Diferenças na incidência e na distribuição da maioria dos subtipos de LNH foram observadas em várias regiões geográficas (MÜLLER et al., 2005). As taxas de incidência em homens e em mulheres são de 10,3 e 6,6 (por 100.000 por ano), respectivamente, em países desenvolvidos e de 4,3 e 2,6 (por 100.000 por ano), respectivamente, em países menos desenvolvidos (MÜLLER et al., 2005).

No Brasil, dados do INCA mostram também taxas de incidência maiores em homens que em mulheres. As taxas médias anuais de incidência, ajustadas por idade por 100.000, em homens, foram maiores no Distrito Federal (1996-1998: 14,1), em São Paulo (1997-1998: 13,0) e em Porto Alegre (1993-1997: 11,0). Na população feminina as maiores taxas de incidência, por 100.000 por ano, foram observadas em São Paulo (1997-1998: 8,6), no Distrito Federal (1996-1998: 8,6) e em Recife (1995-1998: 7,6). As menores taxas de incidência foram observadas na cidade de Belém em ambos os sexos: em homens (1996-1998: 2,0) e em mulheres (1996-1998: 1,6). Em Salvador as taxas de incidência (por 100.000 por ano) foram de 4,6 em homens e de 3,8 em mulheres no período compreendido entre 1997-2001.

2.1.3 Etiologia

Para a maioria dos casos de LNH fatores etiológicos não estão bem definidos. Entretanto, alguns importantes fatores de risco têm sido descritos:

2.1.3.1 Imunossupressão

Imunossupressão decorrente de imunodeficiências congênitas ou adquiridas ou mesmo secundária ao uso de medicações contribuem para o aparecimento de LNH (GRIBBEN & LA CASCE, 2005; MÜLLER et al., 2005). Pacientes em uso de terapia imunossupressora após transplante de órgãos sólidos têm um risco aumentado e bem documentado para o desenvolvimento de linfoma. Desordens congênitas da imunidade como imunodeficiência congênita ligada ao X, imunodeficiência combinada severa, síndrome da ataxia-telangiectasia e síndrome de Wiscott-Aldrich apresentam um risco elevado para o desenvolvimento de linfoma (CHIU & WEISENBURGER, 2003; GRIBBEN & LA CASCE, 2005; MÜLLER et al., 2005).

2.1.3.2 Doenças auto-imunes

Várias doenças auto-imunes têm sido associadas com LNH incluindo síndrome de Sjögren (linfoma MALT nas glândulas salivares), lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e doença celíaca (linfoma T enteropático) (CHIU & WEISENBURGER, 2003; GRIBBEN & LA CASCE, 2005; MÜLLER et al., 2005; FARINHA & GASCOYNE, 2005).

2.1.3.3 Infecções virais

Um grande número de infecções virais tem sido implicado no desenvolvimento de LNH, mais notavelmente a infecção pelo HIV. Pacientes HIV-positivos têm um risco de 59 a 104 vezes maior para o desenvolvimento de linfoma que pacientes HIV-negativos (CHIU & WEISENBURGER, 2003; PORTUGAL, 2004; MÜLLER et al., 2005; GRIBBEN & LA CASCE, 2005). Embora o HIV não tenha relação direta com o desenvolvimento do linfoma ele parece proporcionar um quadro de imunossupressão que favorece o aparecimento desta neoplasia. O HTLV-1 é o fator causal da leucemia/linfoma de células T do adulto. Em certas regiões da África o EBV está associado ao linfoma de Burkitt endêmico. O vírus da Hepatite C tem sido associado com linfomas de baixo grau como o linfoma de células vilosas do baço, que freqüentemente regride com a terapia dirigida para o vírus (MÜLLER et al., 2005; GRIBBEN & LA CASCE, 2005).

2.1.3.4 Outras infecções

Helicobacter pylori é provavelmente o agente etiológico do linfoma MALT gástrico (BAYERDORFFER et al., 1997; WOTHERSPOON, 1998; CAVALLI et al., 2001; FARINHA & GASCOYNE, 2005). *Borrelia burgdorferi*, o agente etiológico da doença de Lyme, é associado com algumas formas de linfoma de pele (GRIBBEN & LA CASCE, 2005; FARINHA & GASCOYNE, 2005). Doença imunoproliferativa do intestino delgado, ocorrendo primariamente em países em desenvolvimento, tem sido associada à infecção entérica, possivelmente

devido a *Vibrio cholerae* ou *Campylobacter jejuni* (FARINHA & GASCOYNE, 2005; MÜLLER et al., 2005; LECUIT et al., 2004). Evidências da associação entre *Chlamydia psittaci* e linfoma de anexos oculares foi recentemente observada (MÜLLER et al., 2005; FARINHA & GASCOYNE, 2005).

2.1.3.5 Fatores ambientais e ocupacionais

Pesticidas e herbicidas têm sido implicados no aumento do risco para desenvolvimento de linfoma devido ao aumento das taxas de incidência em áreas rurais (CHIU & WEISENBURGER, 2003; GRIBBEN & LA CASCE, 2005). Fatores da dieta, tais como o consumo de carne vermelha e gorduras saturadas, também foram associados ao desenvolvimento de linfoma (CHIU & WEISENBURGER, 2003; MÜLLER et al., 2005; GRIBBEN & LA CASCE, 2005). Outros fatores de risco incluem a exposição ao cigarro (GRIBBEN & LA CASCE, 2005) e o uso de tinturas para cabelo, particularmente da cor preta (GRIBBEN & LA CASCE, 2005; MÜLLER et al., 2005).

2.1.4 Aspectos clínicos

Embora características específicas na apresentação dos linfomas possam estar associadas com diferentes subtipos de LNHS, dois terços dos pacientes apresentam-se com linfadenopatia (GRIBBEN & LA CASCE, 2005) e, diferente do linfoma de Hodgkin, é comum o acometimento de linfonodos não contíguos (CHIATTONE, 2001). Acometimento extranodal é comum (em torno de 1/3 dos casos) e pode envolver qualquer órgão (ZUCCA et al., 1997).

Os sintomas podem ser inespecíficos. Pacientes com linfomas de comportamento clínico indolente podem ser assintomáticos, mas pacientes com doença em estágio avançado podem apresentar sintomas B, definidos como febre, perda ponderal de mais de 10% do peso corpóreo habitual e sudorese noturna (GRIBBEN & LA CASCE, 2005; CHIATTONE, 2001).

2.1.5 Estadiamento

O sistema de estadiamento de Ann Arbor (ROSENBERG, 1977), descrito inicialmente para o linfoma de Hodgkin, é o mais utilizado nos LNHs. Neste sistema os pacientes são classificados em estadios I, II, III e IV.

O estadio I caracteriza-se pelo envolvimento de uma única região de linfonodos (I) ou envolvimento localizado de único órgão extranodal (I E). O estadio II caracteriza-se por envolvimento de duas ou mais regiões de linfonodos, do mesmo lado do diafragma (II) ou envolvimento localizado de único órgão ou sítio extranodal, associado à linfonodos regionais, com ou sem outras regiões de linfonodos do mesmo lado do diafragma (II E).

O estadio III é definido pelo envolvimento de regiões de linfonodos nos dois lados do diafragma (III), que pode ser acompanhado pelo envolvimento localizado de único órgão ou sítio extranodal (III E), pelo envolvimento do baço (III S) ou ambos (III S E). No estadio IV há envolvimento disseminado (multifocal) de um ou mais sítios extranodais, associado ou não a envolvimento

de linfonodos (GRIBBEN & LA CASCE, 2005; CHIATTONE, 2001). Pacientes com acometimento focal ou difuso da medula óssea são considerados como estadio IV (CHIATTONE, 2001).

Cada um dos estadios pode ainda ser classificado em A ou B, de acordo com a ausência ou presença, respectivamente, dos sintomas B. Pacientes com massas maiores que 10 cm em seu maior diâmetro podem, adicionalmente, receber a letra X no estadiamento, indicativa da presença de tal condição.

Exames habitualmente usados no estadiamento dos pacientes com LNH são: tomografias do pescoço, do tórax e do abdômen total; biópsia de medula óssea bilateral; estudo do líquido, em especial em linfomas de comportamento clínico agressivo e em localizações especiais (**Tabela 1**); dosagem sérica de marcadores como a velocidade de hemossedimentação (VHS), LDH e beta - 2 microglobulina; estudo sorológico para infecções virais tais como: HIV, HTLV, hepatite B e hepatite C. Em situações especiais, outros exames podem ser solicitados, a exemplo da endoscopia digestiva alta em pacientes com linfoma gástrico e/ou do anel de Waldeyer (**Tabela 1**). Cintilografia com gálio é positiva em quase todos os linfomas agressivos e em 50% dos linfomas indolentes (GRIBBEN & LA CASCE, 2005), tendo valor prognóstico no seguimento clínico desses pacientes. Tomografia com emissão de pósitrons (PET) tem recentemente emergido como um importante método de estadiamento e seguimento de linfomas nodais e extranodais (METSER et al., 2004).

Tabela 1: Procedimentos especiais para estadiamento de LNH em localizações específicas

1- Trato gastrointestinal

- 1.1 Endoscopia digestiva alta com múltiplas biópsias do estômago
- 1.2 Ultrassonografia endoscópica (discutível)
- 1.3 Exame cuidadoso do anel de Waldeyer

2- Anel de Waldeyer

- 2.1 Endoscopia digestiva alta com múltiplas biópsias do estômago

3- Sistema Nervoso Central

- 3.1 RNM do crânio e/ou medula espinhal com gadolínio
- 3.2 Biópsia estereotáxica
- 3.3 Punção lombar com exame do líquido
- 3.4 Exame oftalmológico
- 3.5 Mielografia (quando necessário)

4- Cavidade nasal, nasofaringe, seios paranasais e órbita

- 4.1 Tomografia computadorizada ou RNM de cabeça e pescoço

5- Testículo

- 5.1 Exame clínico e ultrassonográfico do escroto
- 5.2 Punção lombar com exame do líquido

6- Osso

- 6.1 RNM (do osso acometido)

7- Mama

- 7.1 Mamografia bilateral

8- Coração

- 8.1 Ecocardiograma
-

Fonte: adaptado de ZUCCA et al. (1997).

2.1.6 Índice Prognóstico Internacional

O estadiamento de pacientes com LNHS agressivos é correntemente determinado pela classificação de Ann Arbor (ROSENBERG, 1977), que originalmente foi desenvolvida para o linfoma de Hodgkin. Esta classificação enfatiza a distribuição da doença em sítios nodais porque o linfoma de Hodgkin comumente dissemina-se para grupos de linfonodos contíguos. Como os LNHS acometem freqüentemente linfonodos não contíguos, não é surpresa que o sistema de classificação de Ann Arbor seja menos acurado em identificar subgrupos prognósticos de pacientes com LNHS agressivos (SHIPP et al., 1993).

Uma variedade de características clínicas está consistentemente associada com a resposta terapêutica nestes pacientes: a idade ao diagnóstico, a presença ou ausência de sintomas B, desempenho clínico, nível de LDH, o número de sítios nodais e extranodais envolvidos por doença, tamanho do tumor e a distinção entre doença localizada (estádios I e II de Ann Arbor) e doença avançada (estádios III ou IV) (SHIPP et al., 1993). Após um estudo cooperativo multicêntrico, cinco características pré-tratamento mostraram significância independentemente na análise estatística. Estas cinco características foram utilizadas para desenhar um modelo para predizer o risco de morte por LNH de um indivíduo – o índice prognóstico internacional (IPI). São elas: idade maior que ou igual a 60 anos, doença com estadio avançado (III ou IV), número de sítios extranodais maior que 1, desempenho clínico maior que ou igual a 2 pela tabela do ECOG e nível sérico de LDH acima do normal.

Os pacientes foram divididos em quatro grupos de risco baseado no número de fatores que apresentavam: 0 ou 1 fator, risco baixo; 2 fatores, risco baixo intermediário; 3 fatores, risco alto intermediário e 4 ou 5 fatores, risco alto (SHIPP et al., 1993).

A identificação daqueles pacientes de alto ou baixo risco de morte por LNH pode ter importantes implicações terapêuticas. Pacientes de alto risco que não são efetivamente tratados com regimes correntes podem se beneficiar de novos tratamentos experimentais. Pacientes de baixo risco podem ser bem tratados com terapia padrão e, se forem tratados com regimes experimentais, podem apresentar severas reações tóxicas, sem benefício adicional (SHIPP et al., 1993).

2.1.7 Classificação histopatológica

Os LNHS são neoplasias malignas que têm múltiplas apresentações histológicas. Este espectro de aspectos morfológicos levou à utilização de diversos sistemas de classificação histológica (SOARES, 2001). A mais recente classificação dos linfomas, que será descrita e usada no presente trabalho, foi publicada pela OMS em 2001 (JAFFE et al., 2001). Nesta classificação são reconhecidos três grandes grupos de neoplasias do tecido linfóide: neoplasias de células B, neoplasias de células T e NK e o linfoma de Hodgkin (JAFFE et al., 2001; MESQUITA, 2002; JAFFE & PITTALUGA, 2005). Abordaremos aqui apenas a classificação das neoplasias de células B, T e NK, visto que o linfoma de Hodgkin não será abordado neste trabalho (**tabelas 2 e 3**).

Tabela 2: Classificação da OMS-2001 das neoplasias linfóides de células B

1- Neoplasias de células linfóides B precursoras

1.1 Leucemia/linfoma linfoblástico

2- Neoplasias de células linfóides B maduras

2.1 Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico

2.2 Leucemia pró-linfocítica de células B

2.3 Linfoma linfoplasmocítico

2.4 Linfoma de células do manto

2.5 Linfoma folicular

2.6 Linfoma de células B da zona marginal nodal

2.7 Linfoma de células B da zona marginal esplênico

2.8 Linfoma de células B da zona marginal extranodal do MALT

2.9 Tricoleucemia

2.10 Linfoma difuso de grandes células B: mediastinal, intravascular, primário de efusões, plasmablástico

2.11 Linfoma/leucemia de Burkitt

2.12 Mieloma de células plasmáticas

Fonte: adaptado de JAFFE et al. (2001).

Tabela 3: Classificação da OMS-2001 das neoplasias linfóides de células T e NK

1- Neoplasias de células linfóides T precursoras

1.1 Leucemia/linfoma linfoblástico

2- Neoplasias de células linfóides T e NK maduras

2.1 Leucemia pró-linfocítica de células T

2.2 Leucemia linfocítica de grandes células T granulares

2.3 Leucemia de células NK agressiva

2.4 Leucemia/linfoma de células T do adulto

2.5 Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal

2.6 Mucose fungóide

2.7 Síndrome de Sézary

2.8 Linfoma de células T angioimunoblástico

2.9 Linfoma de células T periféricas, não especificado

2.10 Linfoma anaplásico de grandes células

2.11 Linfoma anaplásico de grandes células, primário cutâneo

2.12 Linfoma de células T tipo paniculite subcutânea

2.13 Linfoma de células T hepato-esplênico

2.14 Linfoma de células T intestinal, tipo enteropatia

Fonte: adaptado de JAFFE et al. (2001).

Descreveremos posteriormente as entidades histológicas mais frequentes e/ou que estão representadas em pacientes deste estudo.

2.1.8 Tratamento

O manejo terapêutico do linfoma folicular é usado como um paradigma para todos os linfomas de comportamento indolente. Radioterapia é usada para pacientes com estadios I e II, enquanto quimioterapia com agentes alquilantes, poliquimioterapia, imunoterapia e radioimunoterapia são mais freqüentemente usadas em pacientes com estadios III e IV que requerem tratamento (COFFEY et al., 2003).

Os linfomas difusos de grandes células servem de paradigma para o tratamento dos linfomas de comportamento agressivo. Pacientes com estadios I e II são geralmente tratados com modalidades combinadas de quimioterapia, com regimes baseados em antracíclicos, seguidos de radioterapia do campo envolvido. Pacientes com estadios III e IV são tratados com quimioterapia. Aqueles que recidivam são tratados com quimioterapia de resgate. Quimioterapia em altas doses seguida de transplante de células tronco hematopoéticas tem se mostrado eficaz como resgate para linfomas difusos de grandes células (COFFEY et al., 2003).

2.2 LINFOMAS NÃO-HODGKIN EXTRANODAIS

2.2.1 Definição

Aproximadamente um terço dos linfomas não-Hodgkin surgem em tecidos diferentes dos nódulos linfáticos e, por esta razão, eles são usualmente

chamados de linfomas extranodais (LÓPEZ-GUILLERMO et al., 2005). Porém, existe uma grande controvérsia como LNH extranodal deve ser definido. O problema surge em pacientes com envolvimento de sítios nodal e extranodal (MOLLER et al., 2004). Krol et al., em 2003, demonstraram que, para definição de LNH extranodal, o critério de mínimo envolvimento nodal com doença extranodal clinicamente dominante seria o preferível. Usando um critério mais restritivo, onde não poderia haver nenhum componente nodal, teríamos uma definição incompleta dos LNHS extranodais e, usando um critério mais liberal, aumentaríamos o risco de incluir pacientes com doença de origem nodal.

Zucca et al., em 1997, propõe a mesma definição acima e sugere que mínimo envolvimento nodal e componente extranodal dominante sejam definidos, respectivamente, como $< 25\%$ e $> 75\%$ do volume do tumor, porém esta não é uma proposta universalmente aceita.

Outro problema refere-se ao debate como tonsilas e anel de Waldeyer devem ser considerados: se nodais ou extranodais. Em alguns estudos eles são considerados nodais, mas historicamente são incluídos em linfomas extranodais (GOSPODAROWICZ & SUTCLIFFE, 1995; ZUCCA et al., 1997; ZUCCA et al., 1999; VEGA et al., 2005; VAN DER WAAL et al., 2005) e assim também serão considerados no presente trabalho.

2.2.2 Epidemiologia

Durante as duas últimas décadas a incidência de linfomas tem aumentado e a incidência de linfomas extranodais aumentou mais que a de linfomas nodais (LÓPEZ-GUILLERMO et al., 2005). Enquanto a taxa de incidência anual, nos EUA, foi de 1,7 a 2,5% para os linfomas nodais, para os linfomas extranodais ela foi de 3,0 a 6,9% (MÜLLER et al., 2005), sendo superados apenas pelo câncer de pulmão em mulheres e pelo melanoma em ambos os sexos (ZUCCA et al., 1997). Os maiores aumentos foram observados em linfomas do sistema nervoso central (244%) e linfomas do olho (140%). Outros sítios extranodais com importante aumento de incidência foram o trato gastrointestinal e a pele (ZUCCA et al., 1997; MÜLLER et al., 2005).

A infecção pelo HIV e outras infecções virais, tratamentos imunossupressores e fatores ambientais, incluindo exposição a pesticidas e solventes, podem explicar o aumento da incidência de linfomas extranodais. Parte deste acréscimo na incidência, particularmente nos linfomas de cérebro e TGI, também pode ser explicado pela melhoria nas técnicas diagnósticas (ZUCCA et al., 1997).

Há uma grande diferença nas taxas de incidência de linfomas extranodais em diferentes países: ocorrem mais freqüentemente no Kuwait (52%), Itália (48%), Líbano (44%), França (42%), Holanda (41%), Dinamarca (33-37%) e Israel (34-36%), seguidos por Hong Kong (29%), Canadá (27%), EUA (24%) e Reino Unido (22-25%) (ZUCCA et al., 1997; MÜLLER et al., 2005).

Portugal (2004), estudando uma população de indivíduos HIV-positivos e HIV-negativos de Salvador - Bahia, Brasil, encontrou uma frequência de envolvimento extranodal em 76,5% e 82,8% dos casos, respectivamente. O envolvimento extranodal foi considerado primário em 92% dos pacientes HIV-positivos e em 41,6% dos pacientes HIV-negativos. Já Hallack Neto et al. (2005), estudando LDGCB em São Paulo, encontraram 43% de acometimento extranodal.

2.2.3 Principais subtipos histológicos de LNHS extranodais

2.2.3.1 Neoplasias linfóides de células B

2.2.3.1.1 Linfoma difuso de grandes células B

O linfoma difuso de grandes células B é um dos subtipos mais comuns de LNH, compreendendo 30-40% de todos os linfomas. É um subtipo com freqüente apresentação extranodal (MOLLER et al., 2004; JAFFE & PITTALUGA, 2005; LÓPEZ-GUILLERMO et al., 2005) que varia de um terço a um quarto dos casos (LÓPEZ-GUILLERMO et al., 2005). Estes linfomas têm um comportamento biológico agressivo, mas respondem bem à quimioterapia. As taxas de remissão completa com os regimes modernos de quimioterapia chegam a 75-80%, com sobrevida livre de doença duradoura em mais de 50% dos casos (SOARES, 2001; JAFFE & PITTALUGA, 2005).

O aspecto morfológico deste linfoma é o de proliferação de células grandes blásticas com cromatina frouxa, nucléolos proeminentes, citoplasma basofílico, semelhantes à centroblastos e imunoblastos (SOARES, 2001). Alguns LDGCB apresentam grande número de linfócitos T e histiócitos. O imunofenótipo é o de positividade para antígenos de célula B (CD 19, CD 20 e CD 79a). Os achados genéticos incluem rearranjo clonal de genes de cadeias leve e pesada de imunoglobulina e rearranjo de Bcl-2 (30% dos casos) e Bcl-6 (30% dos casos). A célula normal correspondente é a célula B proliferativa do centro germinativo (SOARES, 2001; JAFFE & PITTALUGA, 2005).

Estudos moleculares têm indicado diferenças significantes entre LDGCB nodal e extranodal, sugerindo que ambos têm origens genéticas diferentes, podendo ser considerados como entidades distintas (MOLLER et al., 2004). Rearranjo do Bcl-2, encontrado na maioria dos linfomas foliculares, está presente em mais de um terço dos casos de LDGCB. Existe descrição que esta alteração é mais freqüente nos LDGCB nodais que extranodais (MOLLER et al., 2004; LÓPEZ-GUILLERMO et al., 2005). Em contraste, lesões de *c-myc*, *rel*, *fas* e Bcl-6 são mais freqüentes em LDGCB extranodais (MOLLER et al., 2004; LÓPEZ-GUILLERMO et al., 2005).

Mais recentemente, LDGCB têm sido separados, por estudos de *microarrays*, em dois grupos de acordo com a assinatura genética de centro germinativo ou pós-centro germinativo. Entretanto, utilizando esta técnica, ainda não há informação disponível sobre o perfil de expressão gênica de acordo com o sítio primário do linfoma (LÓPEZ-GUILLERMO et al., 2005). No estudo de López-

Guillermo et al., em 2005, usando imuno-histoquímica, pacientes com LDGCB extranodais, particularmente do TGI, mostraram um perfil de centro germinativo mais freqüentemente que pacientes com linfomas nodais.

2.2.3.1.2 Linfoma plasmablástico

A variante plasmablástica do LDGCB é mais comumente representada pelo linfoma plasmablástico da cavidade oral, usualmente diagnosticado no curso de infecção pelo HIV. Na maioria dos casos são EBV positivos. As células tumorais têm características imunoblásticas ou plasmablásticas, mas não mostram evidência de diferenciação plasmocítica. Em outros casos pode complicar a doença de Castleman multicêntrica e também pode conter HHV-8. Morfologicamente podem ser indistinguíveis de alguns linfomas imunoblásticos, porém as células são negativas para CD 20 e CD 45 e positivas para CD 138 (marcador de células plasmáticas) (JAFJE & PITTALUGA, 2005).

2.2.3.1.3 Linfoma extranodal da zona marginal de tecido linfóide associado a mucosas

Linfomas extranodais da zona marginal tipo MALT representam aproximadamente 8% de todos os LNHS e mais de 50% dos linfomas primários gástricos; entretanto, podem surgir em qualquer sítio extranodal (ZUCCA et al., 2003 (a)).

O aspecto morfológico é o de proliferação de células da zona marginal, semelhantes à centrócitos ou células monocitóides, em meio a aspecto

histológico de tipo reacional onde se observam plasmócitos, linfócitos pequenos e folículos linfóides reacionais. Nos tumores extranodais, caracteristicamente, as células neoplásicas têm tropismo pelo epitélio, levando à chamada lesão linfoepitelial. Pode ocorrer transformação para linfoma de alto grau e, nestes casos, o aspecto é de linfoma difuso de grandes células. O imunofenótipo é o de células B e expressam imunoglobulinas de superfície (IgM > IgG > IgA), mas são IgD negativos. Não expressam CD 5, CD 10, CD 23 e CD 76 (SOARES, 2001). Há expressão de CD 20, CD 21 e CD 35 (CAVALLI et al, 2001). A célula de origem do linfoma MALT é a célula B de memória (pós-centro germinativo) (JAFFE & PITTALUGA, 2005).

Linfomas MALT usualmente surgem em sítios de mucosa onde os linfócitos não estão habitualmente presentes e onde o tecido linfóide é adquirido em resposta a condições infecciosas crônicas (como gastrite por *Helicobacter pylori*) ou processos auto-ímmunes (como tireoidite de Hashimoto e sialoadenite mioepitelial associada com síndrome de Sjögren) (WOTHERSPOON et al., 2002; ZUCCA et al., 2003 (a); ZUCCA et al., 2003 (b); FARINHA & GASCOYNE, 2005).

Certas características histológicas sugerem que as células do linfoma MALT podem participar da resposta imune. Estas características incluem a presença de blastos transformados dispersos, a diferenciação de células plasmáticas, a presença de células T reativas e a colonização folicular (ZUCCA et al., 2003 (a)). A inflamação crônica, induzida pela infecção persistente ou desordens auto-ímmunes, pode resultar em tecido linfóide organizado e em um

microambiente que facilita a linfomagênese. Neste processo pode ocorrer aquisição de anormalidades genéticas iniciais que, quando presentes, permitem a progressão irreversível para linfoma MALT (FARINHA & GASCOYNE, 2005).

A $t(11;18)(q21;q21)$ ocorre em 13,5 a 35% dos casos e é a mais comum anormalidade cromossômica associada com os linfomas MALT. É encontrada em muitos sítios anatômicos incluindo pulmão, estômago, intestino e, menos comumente, na pele, órbitas, e glândulas salivares, mas não é encontrada em linfomas da zona marginal nodal e esplênico (FARINHA & GASCOYNE, 2005; ZUCCA et al., 2003 (a); GASCOYNE, 2003). A $t(11;18)$ é vista mais freqüentemente em casos que mostram doença disseminada para linfonodos regionais ou sítios à distância do que em casos restritos ao estômago. Esta translocação tem sido associada com casos que não respondem a erradicação do *Helicobacter pylori* (FARINHA & GASCOYNE, 2005; CAVALLI et al, 2001).

A $t(11;18)$ representa a fusão do gene inibidor da apoptose 2 (API2) no cromossomo 11 com o gene MALT1 (translocação associada com linfoma MALT) no cromossomo 18. Várias proteínas da família API são potentes inibidores da apoptose devido sua capacidade de inibir a ativação de caspases via interação com fator de necrose tumoral (FARINHA & GASCOYNE, 2005; NOY et al., 2005; GASCOYNE, 2003).

A $t(1;14)(p22;q32)$ e a variante $t(1;2)(q22;p12)$ ocorrem em 1 a 2% dos linfomas MALT e têm sido relatadas no estômago, pulmão e pele. Como resultado da

translocação a região que codifica o gene *bcl-10* no cromossomo 1 é relocado para o cromossomo 14, resultando em uma super-expressão do Bcl-10. Esta proteína intracelular é essencial para o desenvolvimento e maturação das células T e B, sinalizando ligação de receptores de antígenos na via do fator nuclear kappa B (NF- κ B) (FARINHA & GASCOYNE, 2005; GASCOYNE, 2003).

A t(1;14) e a t(1;2) têm sido reportadas exclusivamente em linfomas MALT. Semelhante aos casos com t(11;18), os pacientes apresentam-se com doença avançada e não respondem à erradicação do *Helicobacter pylori* (FARINHA & GASCOYNE, 2005; CAVALLI et al., 2001).

A t(14;18)(q32;q21) ocorre em 15 a 20% dos linfomas MALT e coloca o gene MALT1 sob o controle do gene da cadeia pesada da Ig no cromossomo 14, resultando na desregulação da expressão do gene MALT1 e regulação negativa da via do NF- κ B. Esta translocação ocorre mais freqüentemente em linfomas MALT não-gastrointestinais, particularmente naqueles envolvendo o pulmão, fígado e anexos oculares. Aberrações cromossômicas adicionais, como a trissomia dos cromossomos 3 e/ou 12 e 18, podem estar presentes (FARINHA & GASCOYNE, 2005; ZUCCA et al., 2003 (a); GASCOYNE, 2003; CAVALLI et al., 2001).

A t(3;14)(p14;q32), recentemente descrita, coloca o gene FOXP1 (*forkhead box protein P1*) na região 3p14.1 sob o controle do gene da cadeia pesada de Ig (IgH) e desregula sua expressão. Não há descrição de como estes fatores de transcrição interferem na sinalização celular e na regulação gênica. Recentes

relatos mostram uma super-expressão de FOXP1 em LDGCB, estando associada com menor sobrevida. A t(3;14) tem sido associada com linfomas MALT ocorrendo em sítios incomuns e distintos daqueles envolvidos com a t(11;18). Estes sítios incluem a tireóide (50% dos casos), anexos oculares (20%) e pele (10%) (FARINHA & GASCOYNE, 2005).

Recentemente tem sido sugerido que translocações 3q27, envolvendo o gene BCL6, podem ser encontradas em pequeno número de casos de linfomas MALT. Sítios anatômicos de linfomas MALT com translocação BCL6 incluem o estômago, glândulas salivares, pulmão, pele e tireóide (FARINHA & GASCOYNE, 2005).

2.2.3.1.4 Linfoma de Burkitt

Linfoma de Burkitt é mais comum em crianças e representa cerca de um terço de todos os linfomas pediátricos nos Estados Unidos. Usualmente manifesta-se em sítios extranodais (SOARES, 2001; JAFFE & PITTALUGA, 2005). Três subtipos de LB têm sido descritos: endêmico (ocorre na África Equatorial e parte da Nova Guiné), esporádico e LB associado ao HIV, que diferem nas suas apresentações clínicas e associações com infecção pelo EBV (HARALAMBIEVA et al., 2005). Em regiões não-endêmicas, como nos EUA, sítios comuns de envolvimento são a região íleo-cecal, os ovários, os rins e as mamas. Envolvimento da mandíbula e outros ossos da face é comum na África. O genoma do EBV está presente nos casos endêmicos e em cerca de 30% dos casos esporádicos (SOARES, 2001; JAFFE & PITTALUGA, 2005).

Histologicamente o linfoma de Burkitt é monomórfico. As células de médio tamanho têm núcleos redondos, cromatina moderadamente compacta e dois a cinco nucléolos basofílicos. O citoplasma é fortemente basofílico e abundante, contendo inúmeros vacúolos lipídicos que são, provavelmente, uma manifestação da alta taxa de proliferação e da alta taxa de morte celular espontânea. O aspecto em céu estrelado, característico do linfoma de Burkitt, é uma expressão de numerosos macrófagos benignos em meio às células neoplásicas, que fagocitam células tumorais mortas (SOARES, 2001; JAFFE & PITTALUGA, 2005).

O linfoma de Burkitt tem fenótipo de célula B madura. As células expressam CD 19, CD 20, CD 22, CD 79a e imunoglobulina de superfície, que usualmente é IgM. A maioria dos casos é positivo para CD 10 e negativo para CD 5 e CD 23 (SOARES, 2001; JAFFE & PITTALUGA, 2005). Estas células geralmente expressam também Bcl-6, porém perdem a expressão de Bcl-2. Geneticamente o LB carrega uma translocação recíproca, a t(8;14)(q24;q32), ou uma das suas variantes, resultando na desregulação do *myc* (HARALAMBIEVA et al., 2005). A célula normal correspondente é a célula B de repouso após passagem pelo centro germinativo (SOARES, 2001).

Os três subtipos de LB, embora igualmente caracterizados pela translocação *myc*, ocasionalmente mostram sutis variações citomorfológicas (como diferenciação plasmocitóide em alguns linfomas de Burkitt associados ao HIV). Adicionalmente, embora indistinguíveis citogeneticamente, pontos de quebra

cromossômicos diferem em nível molecular nos pacientes com LB endêmico e esporádico (8q24 e 14q32). Isto sugere que diferentes mecanismos estão envolvidos na geração de quebras cromossômicas e que, por conseguinte, os subtipos endêmico e esporádico provavelmente originam-se de diferentes estágios de desenvolvimento da célula B (HARALAMBIEVA et al., 2005).

2.2.3.1.5 Linfoma de células do manto

Linfomas de células do manto são neoplasias incuráveis tais como os linfomas indolentes, mas com comportamento de linfomas agressivos, com sobrevida média de três a cinco anos. Sítios comumente envolvidos são os linfonodos, baço, medula óssea e anel de Waldeyer (SOARES, 2001; JAFFE & PITTALUGA, 2005).

O aspecto histológico característico é o de monomorfismo das células neoplásicas. Pode ser difuso ou nodular, composto de células pequenas, discretamente maiores que linfócitos normais, com cromatina com finos agregados, citoplasma escasso e nucléolo pouco proeminente. Células grandes são ausentes, o que permite o diagnóstico diferencial com linfoma folicular. O imunofenótipo é de células B (CD 19, CD 20 e CD 22), com expressão também de CD 5 e CD 43. Estes linfomas não expressam CD 23 e nem CD 10, auxiliando no diagnóstico diferencial com leucemia linfocítica crônica B e linfoma folicular, respectivamente. O achado genético mais importante é a t(11;14), que causa o rearranjo Bcl-1/PRAD1 no cromossomo 11. O gene PRAD1 codifica a ciclina D1 e a expressão imuno-histoquímica

desta proteína é praticamente diagnóstica de linfoma de células do manto (SOARES, 2001).

Na variante blastóide, as células são grandes e coesas, lembrando o linfoma linfoblástico, porém são negativas para TdT. Muitas mitoses são vistas. Esta variante está associada com um curso clínico mais agressivo e a características biológicas adversas como tetraploidia e deleções cromossômicas (JAFFE & PITTALUGA, 2005).

2.2.3.1.6 Linfoma folicular

Linfoma folicular é o mais comum subtipo de LNH nos EUA e representa cerca de 45% de novos diagnósticos. O pico de incidência é na quinta e sexta décadas de vida, sendo raro em indivíduos abaixo de 20 anos (JAFFE & PITTALUGA, 2005). A maioria dos pacientes tem doença em estadió avançado ao diagnóstico, com evolução indolente e incurável. O aspecto morfológico é o de composição celular polimorfa com todos os elementos encontrados no centro germinativo. A proporção entre centrócitos e centroblastos varia de caso a caso e é a base para a classificação citológica (graus 1, 2 e 3). O imunofenótipo característico é o da expressão de antígenos de células B, sendo importante a expressão de CD 10. Os achados genéticos incluem a t(14;18) em 70 a 95% dos casos, resultando na expressão da oncoproteína Bcl-2, que é capaz de impedir a apoptose. As células normais correspondentes são os centrócitos e centroblastos do centro germinativo folicular (SOARES, 2001).

2.2.3.2 Neoplasias linfóides de células T/NK

2.2.3.2.1 Leucemia/linfoma de células T do adulto

A leucemia/linfoma de células T do adulto foi descrita inicialmente no Japão e associa-se ao retrovírus HTLV-1, que é encontrado clonalmente incorporado ao genoma das células T neoplásicas. A forma aguda da doença é bastante agressiva, tendo sobrevida média em torno de seis meses. Os aspectos morfológicos são muito diversificados. O tamanho celular pode ser extremamente variável, desde células pequenas de núcleo denso e pouco atípico até formas com células grandes e bizarras. No sangue há presença de células com núcleo hiperlobado (*flower cells*). Envolvimento cutâneo é visto em cerca de dois terços dos casos, com intenso epiteliotropismo. O imunofenótipo é caracterizado pela presença de antígenos de células T (CD 2, CD 3, CD 45RO, CD 5) e o achado genético é a presença do genoma do HTLV-1 integrado à célula neoplásica (SOARES, 2001; JAFFE & PITTALUGA, 2005; RIZVI et al., 2006).

2.2.3.2.2 Micose fungóide/síndrome de Sézary

Micose fungóide é a forma mais comum de linfoma de células T cutâneo, em que a pele é variavelmente afetada por manchas, placas ou tumores, com ou sem eritrodermia generalizada. A síndrome de Sézary é uma das formas mais agressivas de linfoma de células T cutâneo, em que a pele é difusamente afetada e há envolvimento até do sangue periférico, com a circulação de

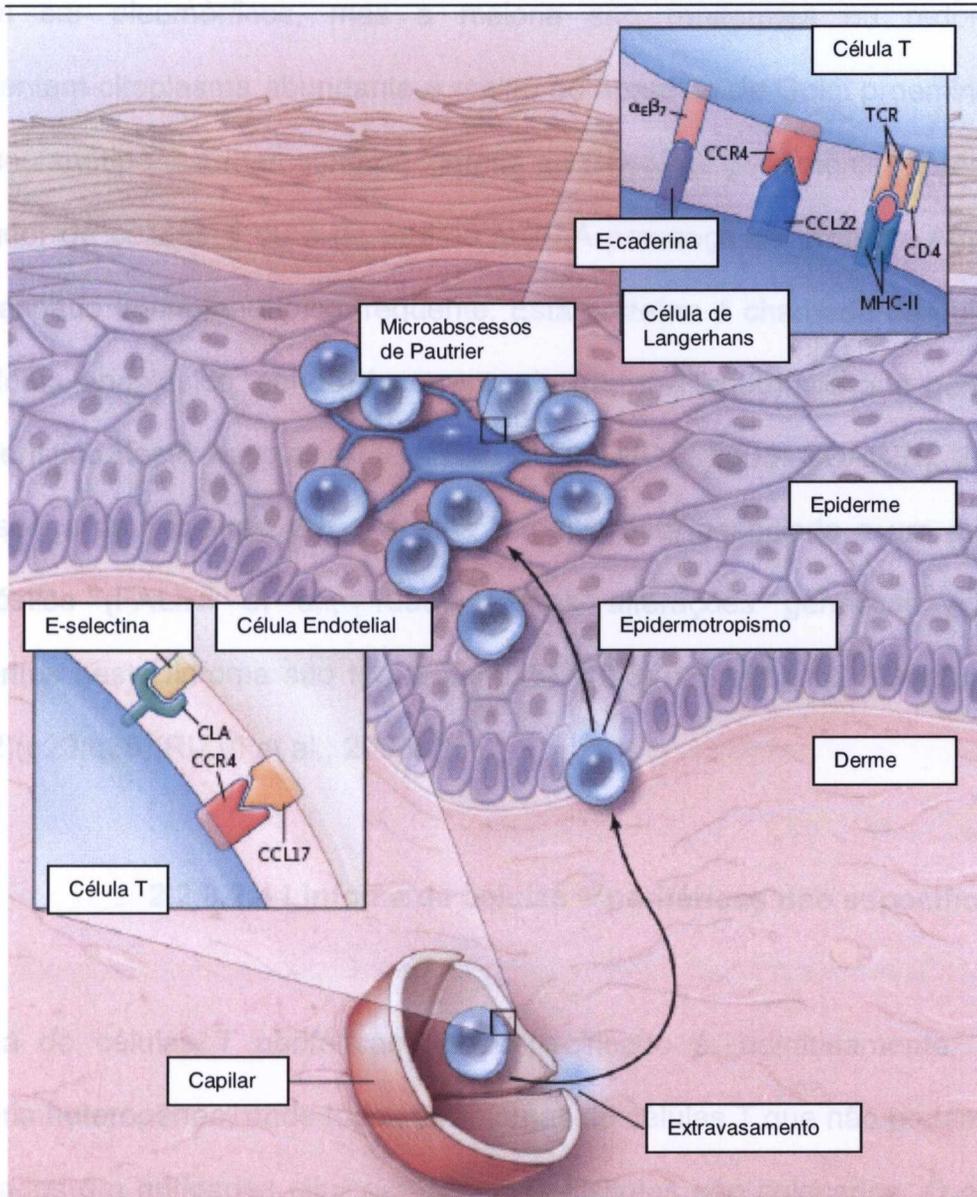
linfócitos atípicos com núcleos cerebriformes (SOARES, 2001; GIRARDI et al., 2004).

É um LNH extranodal relativamente raro com uma incidência estável de aproximadamente 0,36 casos por 100.000 pessoas por ano (GIRARDI et al., 2004). Os achados morfológicos são caracterizados por infiltrado celular na derme superior com exocitose (epidermotropismo), de linfócitos cerebriformes formando os microabscessos de Pautrier. As células apresentam cromatina grosseira, grumosa, sendo o nucléolo inaparente. Pode haver células maiores de permeio, com evidente polimorfismo celular. O imunofenótipo é o da expressão de antígenos de células T (CD 2, CD 3, CD 5), sendo quase exclusivamente um linfoma de células CD 4. Não há expressão de CD 7. A célula normal correspondente é o linfócito T epidermotrópico CD 4+ (SOARES, 2001; JAFFE & PITTALUGA, 2005).

Em linfomas de células T cutâneos, células residentes da pele estão em interação com células do endotélio dos capilares da derme. Células linfomatosas circulantes com antígenos linfocitários cutâneos (CLA) “rolam” ao longo de células do endotélio capilar que expressam E-selectina. Receptores de quimiocinas (por exemplo, receptor de quimiocina CC 4 (CCR4)) nas células T malignas reconhecem quimiocinas (por exemplo, ligante de quimiocina CC 17 (CCL17)), que são expressas no lado intraluminal das células endoteliais, e facilitam muito a ligação de antígenos tipo 1 das células do linfoma a moléculas de adesão intercelular tipo 1 das células endoteliais, com subsequente extravasamento dos linfócitos na derme. Da derme as células do linfoma

desenvolvem uma afinidade por células epidérmicas e juntam-se ao redor das células de Langerhans, formando os microabscessos de Pautrier, que podem ser observados no exame histológico. Este processo é principalmente guiado pela interação da integrina $\alpha E\beta 7$, do CCR4 e do complexo receptor de célula T (TCR) – CD 4 das células do linfoma com a E-caderina, CCL 22 e moléculas de antígenos leucocitários humanos do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II) das células de Langerhans, respectivamente (GIRARDI et al., 2004) (**Figura 1**).

Figura 1: Patogênese da Micose Fungóide



Fonte: Adaptada de GIRARDI et al. (2004).

2.2.3.2.3 Linfoma anaplásico de grandes células

O linfoma anaplásico de grandes células é um linfoma T/nulo que apresenta padrão histológico característico e definido pela expressão de CD 30. O

aspecto morfológico é caracterizado por proliferação de grandes células pleomórficas, em arranjo sincicial, acometendo os seios linfonodais. Os núcleos podem ser pleomórficos, mas a maioria são reniformes ou redondos. Apresentam citoplasma abundante e região do aparelho de Golgi proeminente. O imunofenótipo é a marcação obrigatória de CD 30 e, geralmente, apresenta marcador de células T ou é de padrão nulo. A presença da proteína ALK-1 é outro achado imunofenotípico freqüente. Esta proteína é chamada de quinase do linfoma anaplásico, sendo decorrente da $t(2;5)(p23;q35)$, achado genético característico desta neoplasia (JAFFE & PITTALUGA, 2005; SOARES, 2001). A presença da proteína ALK-1 nestes linfomas está associada a um melhor prognóstico (FALINI et al., 1999). Outras alterações genéticas menos freqüentes neste linfoma são $t(1;2)(q21;p23)$, $t(2;3)(p23;q21)$, $t(2;22)(p23;q11)$ e $inv(2)(p23;q35)$ (RIZVI et al., 2006).

2.2.3.2.4 Linfoma de células T periféricas não especificado

Linfoma de células T periféricas não especificado é, admitidamente, uma categoria heterogênea, onde todos os linfomas de células T que não podem ser encaixados em entidades clínico-patológicas distintas são colocados. O curso clínico é agressivo, com índices de recidiva maiores que os linfomas de células B. Morfologicamente, a composição celular é heterogênea com a mistura de células grandes e pequenas em proporção variável. Infiltrado inflamatório de permeio é comum. Geralmente envolve a zona paracortical do linfonodo. Muitos casos têm um fenótipo de células T maduras e expressam um dos antígenos maiores: CD 4 > CD 8. Perda de expressão de antígenos pan-T (CD

3, CD 5, CD 2, CD 7) ocorre em 75% dos casos, com CD 7 mais freqüentemente estando ausente (JAFTE & PITTALUGA, 2005; SOARES, 2001).

2.2.4 Sítios extranodais mais freqüentemente acometidos

2.2.4.1 Trato gastrointestinal

O TGI é a localização extranodal mais freqüentemente envolvida por LNH na maioria das séries estudadas. Representam de 4 a 20% de todos os LNHS e 30 a 40% de todos os casos de linfomas extranodais (ZUCCA et al., 1997; CRUMP et al., 1999; IBRAHIM et al., 2001; AL-SHEMMARI et al., 2003; HE et al., 2005). No mundo ocidental as localizações mais comuns são: o estômago (aproximadamente 50 a 60% dos casos), o intestino delgado (aproximadamente 30% dos casos) e o intestino grosso (aproximadamente 10% dos casos). No intestino delgado a apresentação íleo-cecal é mais comum (ZUCCA et al., 1997). Estas proporções podem diferir geograficamente, com linfomas do intestino delgado sendo mais comuns que linfomas gástricos, no oriente médio (ZUCCA et al., 1997). No extremo oriente (Japão), Nakamura et al., em 2003, descreveram as características de 455 pacientes com LNH do TGI e encontraram a seguinte distribuição: 75% de pacientes com linfoma gástrico, 22% com linfoma intestinal e 4% com acometimento concomitante do estômago e do intestino.

Em relação à histologia, existe variação entre as séries estudadas quanto ao subtipo histológico mais comum. Na grande maioria são linfomas de células B (DAMAJ et al., 2003; RADERER et al., 2004). Koch et al., em 2001, descrevendo uma série de 371 pacientes, encontraram 40,1%, 3,1% e 3,8% de linfomas tipo MALT no estômago, intestino delgado e região íleo-cecal, respectivamente. Nenhum caso de linfoma MALT foi encontrado no duodeno, cólon e reto. Já os linfomas de alto grau representaram 36,8%, 62,5% e 65,4% dos casos no estômago, intestino delgado e região íleo-cecal, respectivamente.

Segundo Damaj et al., em 2003, os linfomas de alto grau (com predomínio da histologia difuso de grandes células) são os subtipos mais encontrados no TGI, exceto no estômago, onde predominam os linfomas de baixo grau, sendo o linfoma MALT responsável por 40% de todos os linfomas gástricos e o linfoma folicular responsável por menos de 7% dos linfomas do TGI.

No Japão, Nakamura et al. (2003), encontraram que a maioria dos linfomas primários do TGI (51%) eram de células B tipo baixo grau, com predomínio dos linfomas tipo MALT. Quarenta e um por cento (41%) dos pacientes desta série apresentavam linfomas B de alto grau, com predomínio do linfoma difuso de grandes células e 9% dos pacientes tinham linfoma de células T.

Economopoulos et al., em 2005, descrevendo uma série de 37 casos de LNHS com envolvimento extranodal multifocal, encontraram que 26 casos tinham envolvimento gástrico ou intestinal, com ou sem envolvimento de outros sítios

extranodais. O LDGCB representou 62% dos casos e o linfoma MALT representou 27% dos casos.

No Brasil, Thomé et al. (2005), descrevendo as características morfológicas e imuno-histoquímicas de 32 casos de linfomas gástricos, encontraram 17 casos de linfomas MALT e 15 casos de linfomas difusos de grandes células.

Os sintomas presentes são geralmente devido à localização do tumor (dor, obstrução, hemorragia). Febre e suores noturnos são incomuns e, se eles ocorrem, são mais freqüentemente associados com um fenótipo de células T e/ou localização intestinal. Perda de peso é comum, embora seja uma consequência mais freqüente da localização do tumor e não um sintoma constitucional da doença (ZUCCA et al., 1997).

No estômago os achados radiológicos usualmente consistem de múltiplos nódulos ou grande massa, algumas vezes com ulceração central e infecção fúngica. Cerca de 33% dos pacientes têm infiltração difusa semelhante à linite plástica. Apenas 10% dos casos têm hipertrofia das rugosidades da mucosa semelhante ao visto na gastrite hipertrófica (VINNICOMBE & REZNEK, 1999). Espessamento da parede, com ou sem infiltração da mucosa, é o achado usual no intestino delgado. No cólon e reto os LNHS podem apresentar-se como uma massa polipóide, indistinguível dos carcinomas, principalmente no ceco (VINNICOMBE & REZNEK, 1999).

2.2.4.2 Pele

Linfomas primários cutâneos representam um grupo muito numeroso de linfomas extranodais, representando aproximadamente 10% dos casos (ZUCCA et al., 1997). Linfoma primário cutâneo é definido como a presença de acometimento cutâneo isolado, sem doença sistêmica ou nodal por um período de seis meses após o diagnóstico (ZUCCA et al., 1997).

Linfomas da pele são mais freqüentemente de células T, com micose fungóide e síndrome de Sézary correspondendo a cerca de 65% de todos os casos (ZUCCA et al., 1997). As manchas ou placas da micose fungóide têm uma predileção por áreas não expostas ao sol, embora qualquer área da pele possa estar envolvida. As lesões podem ter tamanhos variados, podem coalescer e formar placas ou podem envolver parcialmente, deixando uma placa anular residual. Historicamente, o termo síndrome de Sézary tem sido usado para descrever pacientes com micose fungóide que têm eritrodermia e células atípicas circulantes, com núcleos convolutos (células cerebriformes) (GIRARDI et al., 2004).

O envolvimento cutâneo por leucemia/linfoma de células T do adulto ocorre em cerca de dois terços dos casos (SOARES, 2001). Esta neoplasia está associada com infecção pelo HTLV-1. A cidade de Salvador (Bahia, Brasil) é uma área endêmica para o HTLV-1, com uma prevalência estimada na população geral de 1,76% (OLIVEIRA et al., 2005). Barbosa et al., em 1999, estudando casos de leucemia/linfoma de células T do adulto na Bahia,

encontraram 20% dos casos acometendo adultos jovens, predominantemente do sexo masculino e da cor negra. Histologicamente os tumores apresentaram-se como linfoma T polimórfico, micose fungóide e linfoma anaplásico de grandes células. Recente descrição feita por Oliveira et al. (2005) mostra, em nosso meio, a associação da dermatite infectiva, um eczema crônico recidivante da infância, com o HTLV-1 (100% dos casos apresentavam soropositividade para o HTLV-1).

A pele também é um sítio relativamente comum de disseminação de muitos linfomas nodais, especialmente aqueles de fenótipo T (ZUCCA et al., 1997).

A classificação dos linfomas B da pele é controversa. Em um grande percentual são linfomas difusos de grandes células acometendo mais comumente o couro cabeludo e o tronco e, apesar das características histológicas agressivas, apresentam comportamento clínico indolente. Mais agressivo é o curso clínico do linfoma cutâneo de grandes células B da perna (ZUCCA et al., 1997). Na **tabela 4** observamos a mais recente classificação da OMS-EORTC para os linfomas cutâneos.

Tabela 4: Classificação da OMS/EORTC para linfomas cutâneos

1- Linfomas cutâneos de células T/NK

1.1 Micose fungóide

1.2 Variantes e subtipos da micose fungóide

Micose fungóide foliculotrópica

Reticulose pagetóide

Pele lassa granulomatosa

1.3 Síndrome de Sézary

1.4 Leucemia/linfoma de células T do adulto

1.5 Desordens linfoproliferativas CD 30 + primárias da pele

 Linfoma anaplásico de grandes células primário da pele

 Papulose linfomatóide

1.6 Linfoma de células T tipo paniculite subcutânea

1.7 Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal

1.8 Linfoma de células T periféricas primário cutâneo, não-especificado

 Linfoma de células T epidermotrópico CD8+, agressivo, primário cutâneo (provisório)

 Linfoma de células T cutâneo gama/delta (provisório)

 Linfoma de células T pequenas e médias CD4+, pleomórficas, primário cutâneo (provisório)

2- Linfomas cutâneos de células B

2.1 Linfoma de células B da zona marginal primário cutâneo

2.2 Linfoma centro-folicular primário cutâneo

2.3 Linfoma difuso de grandes células B primário cutâneo, da perna

2.4 Linfoma difuso de grandes células B primário cutâneo (outros)

 Linfoma de grandes células intravascular

3- Neoplasia de precursor hematológico

3.1 Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma de células NK blásticas)

2.2.4.3 Trato gênito-urinário

O trato gênito-urinário representa menos de 5% de todos os LNHS extranodais. O testículo corresponde à vasta maioria dos casos, representando de 1 a 2% de todos os LNHS. Oitenta e cinco por cento dos casos ocorrem em pacientes maiores que 60 anos de idade. O envolvimento bilateral está presente em 20% dos casos. A apresentação inicial é de dor e edema testicular, podendo ser visto aspecto sugestivo de linfoma na ultrassonografia (áreas hipocóicas bem definidas ou, mais raramente, baixa ecogenicidade difusa). Mostram uma tendência à associação com linfomas do anel de Waldeyer, sistema nervoso central e pele. As histologias mais comuns são o LDGC e o linfoma de Burkitt (ZUCCA et al., 1997; VINNICOMBE & REZNEK, 1999).

2.2.4.4 Linfomas de cabeça e pescoço

Sítios comumente afetados por linfoma na cabeça e no pescoço são o anel de Waldeyer, a fossa nasal, seios paranasais, a cavidade oral e seus anexos (glândulas salivares) (VINNICOMBE & REZNEK, 1999; ENRIQUE et al., 2004). Linfomas não-Hodgkin extranodais representam 5% de todas as malignidades de cabeça e pescoço. Destes, aproximadamente, 35% são nas tonsilas e 20% na nasofaringe, com o restante dos casos afetando a cavidade oral, glândulas salivares, seios paranasais e base da língua em ordem decrescente de freqüência (VINNICOMBE & REZNEK, 1999).

No Japão, dois trabalhos publicados em épocas distintas, encontraram o anel de Waldeyer como o principal sítio de acometimento dos LNHS extranodais, superando o estômago. Em 1990, Suzuki & Oyama, descreveram 431 casos de LNH de células B, sendo que 84 casos eram no anel de Waldeyer, 84 casos eram no estômago, 21 casos eram no intestino delgado e 13 casos eram na tireóide. Em 2000, Ueda & Tsutani, encontraram também o anel de Waldeyer como o principal sítio extranodal acometido (30% dos casos).

Mais de 70% dos LNHS primários das tonsilas são do tipo difuso de grandes células B. Em contraste com o TGI, linfomas tipo MALT são incomuns, enquanto os foliculares são freqüentes. Linfoma de Burkitt e linfoma linfoblástico (B ou T) comumente afetam as tonsilas, sendo encontrados quase que exclusivamente em crianças (ZUCCA et al., 1999; TAN, 2004). Um importante aspecto da história natural do linfoma do anel de Waldeyer é a sua relação com envolvimento do TGI, sendo a endoscopia digestiva alta parte do estadiamento destes linfomas (ZUCCA et al., 1999; VINNICOMBE & REZNEK, 1999).

A grande maioria dos linfomas da cavidade oral é de comportamento agressivo. O linfoma folicular representa apenas 15 a 20% dos casos de linfoma. Entretanto, nas glândulas salivares, cerca de metade dos pacientes tem linfomas de baixo grau tipo MALT, tipo que é visto após inflamação crônica devido à sialoadenite mioepitelial associada com síndrome de Sjögren (ZUCCA et al., 1999). Linfomas da glândula salivar representam 5 a 10% de todos os tumores das glândulas salivares e menos de 5% de todos os linfomas. No

entanto, a verdadeira incidência de linfoma das glândulas salivares é difícil de estimar por causa da presença de linfonodos na glândula parótida que podem ser o sítio inicial do linfoma (ZUCCA et al., 1999; VINNICOMBE & REZNEK, 1999).

Na cavidade oral as maiores freqüências de localização de LNH são: palato duro, gengiva e mucosa oral (ZUCCA et al., 1999).

Linfomas não-Hodgkin representam 8% dos tumores dos seios paranasais. No ocidente a doença predominantemente afeta homens acima de 50 anos de idade. Na Ásia os jovens são mais afetados por linfomas agressivos de fenótipo T (VINNICOMBE & REZNEK, 1999). O seio maxilar é o mais freqüentemente acometido e os pacientes apresentam-se com edema facial agudo e dor (VINNICOMBE & REZNEK, 1999; ZUCCA et al., 1999). Profilaxia para recidiva em SNC deve ser utilizada no tratamento destes pacientes (OPREA et al., 2005).

Linfoma primário da tireóide é incomum, representando apenas 5% de todas as neoplasias da tireóide e menos de 2% dos linfomas extranodais (ZUCCA et al., 1999). A maioria dos pacientes tem linfoma difuso de grandes células B (80% dos casos) e clinicamente apresentam-se com uma massa cervical de rápido crescimento, comprimindo estruturas como a laringe e o esôfago. Há uma associação com tireoidite linfocitária crônica (de Hashimoto) (ZUCCA et al., 1999; VINNICOMBE & REZNEK, 1999; VEGA et al., 2005).

2.2.4.5 Linfoma primário do sistema nervoso central

Linfoma primário do SNC é definido como surgindo no eixo crânio-espinhal e permanecendo confinado ao mesmo (cérebro, olho, leptomeninges e medula espinhal). É um tumor raro que mostrou aumento de incidência em pacientes imunocomprometidos (congenita, adquirida ou iatrogênica). Representam 1 a 2% dos tumores malignos cerebrais e 2 a 4% de todos os linfomas extranodais (ZUCCA et al., 1999; BATCHELOR & LOEFFLER, 2006). Envolvimento secundário do SNC ocorre em 5 a 30% dos LNHS sistêmicos (ZUCCA et al., 1999; SPECTRE et al., 2005).

A apresentação deste linfoma é de uma lesão tumoral, com efeito de massa, mas a história é freqüentemente curta e, como 50% das lesões são frontais, os pacientes apresentam-se com mudança de personalidade (VINNICOMBE & REZNEK, 1999). Mais de 50% das lesões são encontradas na substância branca cerebral profunda, próximo do corpo caloso. Quinze por cento das lesões afetam a substância cinzenta do tálamo e gânglios da base e 10% surgem na fossa posterior. Doença multifocal é vista em mais de 15% dos casos (VINNICOMBE & REZNEK, 1999). Mais de 40% dos pacientes mostram envolvimento do líquido e 20% mostram envolvimento dos olhos (ZUCCA et al., 1999). A maioria, aproximadamente 90%, dos linfomas primários do SNC são LDGCB e os 10% restantes são representados por linfomas de baixo grau, linfoma de Burkitt e linfomas de células T (BATCHELOR & LOEFFLER, 2006).

2.2.4.6 Outros sítios acometidos

Linfomas não-Hodgkin envolvendo o osso são relativamente comuns em pacientes com doença avançada, mas constituem menos de 5% das apresentações primárias extranodais (ZUCCA et al., 1999; VINNICOMBE & REZNEK, 1999). O sítio mais comum de apresentação é o fêmur e outros ossos longos, seguidos pelo íliaco e escápula. Dor é um sintoma comum e achados radiológicos geralmente são lesões líticas e, menos comumente, lesões escleróticas e/ou mistas. A grande maioria são LDGCB em adultos e linfoma linfoblástico em crianças (ZUCCA et al., 1999; VINNICOMBE & REZNEK, 1999).

Linfoma primário do pulmão isolado é raro, representando menos de 1% de todos os linfomas extranodais localizados. O pulmão é freqüentemente envolvido por linfoma disseminado. A histologia mais comum é representada por linfomas MALT, podendo ocorrer também o linfoma difuso de grandes células e linfoma de células T (ZUCCA et al., 1999).

O envolvimento do fígado por linfoma é relativamente comum e usualmente indica doença avançada. Entretanto, linfoma primário do fígado é extremamente raro, com menos de 100 casos descritos na literatura. Um possível papel dos vírus das hepatites B e C tem sido proposto. Tipicamente ocorre na quinta década de vida, com predomínio em homens. A maioria são LDGCB, mas linfomas T periféricos e linfomas MALT também são relatados (ZUCCA et al., 1999; VINNICOMBE & REZNEK, 1999). Numa série de oito

casos descritos por Eom et al., em 2004, observa-se 62,5% de linfoma de células T, incluindo 37,5% de linfoma T hepato-esplênico. Em 37,5% dos casos o diagnóstico foi de LDGCB.

O envolvimento da medula óssea por LNH está presente em 20 a 40% dos pacientes no diagnóstico e está associado com pior prognóstico do que quando há envolvimento do pulmão ou fígado. Nos linfomas de alto grau o envolvimento é focal e nos linfomas de baixo grau há envolvimento difuso da medula óssea (VINNICOMBE & REZNEK, 1999).

2.3 LINFOMAS NÃO-HODGKIN EXTRANODAIS E AIDS

A infecção pelo HIV é associada com um aumento do risco de LNHs sistêmicos, usualmente envolvendo sítios extranodais (em 80 a 90% dos casos)(SPARANO, 2001; PAREKH et al., 2003). Os LNHs representam a segunda neoplasia mais comum em AIDS, superados apenas pelo sarcoma de Kaposi, sendo encontrados em 3 a 10% de todos os pacientes (MESQUITA, 2002). Os principais sítios extranodais acometidos são o TGI, a medula óssea, o fígado e o SNC. Podem estar envolvidos na gênese destes tumores: a imunossupressão induzida pelo HIV, a redução da imunovigilância, a desregulação na produção e liberação de citocinas e fatores de crescimento, o estímulo à diferenciação e à proliferação crônica de células linfóides e lesões genéticas envolvendo proto-oncogenes e genes supressores tumorais, dentre outros (PORTUGAL, 2004).

As categorias de linfomas associados ao HIV, incluídas na classificação da OMS (JAFFE et al., 2001), são agrupadas como: linfomas também ocorrendo, embora esporadicamente, na ausência da infecção pelo HIV; linfomas não usuais ocorrendo mais especificamente em pacientes HIV-positivos e linfomas também ocorrendo em outros estados de imunodeficiência (CARBONE & GLOGHINI, 2005).

Dos linfomas que também ocorrem em pacientes imunocompetentes, a vasta maioria são linfomas de Burkitt, LDGCB variante centroblastica e LDGCB variante imunoblastica. Podem acometer sítios nodais e extranodais destacando-se nestes o linfoma primário de SNC. Duas raras entidades representam os linfomas que ocorrem mais especificamente em pacientes HIV-positivos: o linfoma plasmablastico da cavidade oral e o linfoma efusional primário. Na terceira categoria, representada pelos linfomas que ocorrem em outros estados de imunodeficiência, encontramos o linfoma de células B polimórfico, semelhante ao que ocorre na doença linfoproliferativa pós-transplante (CARBONE & GLOGHINI, 2005) (**Tabela 5**).

Tabela 5: Classificação da OMS-2001 dos LNHS associados à AIDS

1- Linfomas que também ocorrem em pacientes imunocompetentes

1.1 Linfoma de Burkitt

Clássico

Com diferenciação plasmocitóide

Atípico

1.2 Linfoma difuso de grandes células

Centroblástico

Imunoblástico

1.3 Linfoma B extranodal da zona marginal associado a mucosas (MALT) (raro)

1.4 Linfoma T periférico (raro)

1.5 Linfoma de Hodgkin Clássico

2- Linfomas que ocorrem mais especificamente em pacientes HIV-positivos

2.1 Linfoma plasmablastico da cavidade oral

2.2 Linfoma efusional primário

3- Linfomas que também ocorrem em outros estados de imunodeficiência

3.1 Linfoma de células B polimórfico (semelhante à doença linfoproliferativa pós-transplante)

Fonte: Adaptado de JAFFE et al. (2001).

Linfoma efusional primário (LEP) compreende aproximadamente 1 a 5% dos casos de linfomas relacionados à AIDS. Clinicamente a doença é caracterizada pela ausência de manifestação nodal e presença de efusões neoplásicas (pleural, peritoneal ou pericárdica). Semelhante à doença de Castleman multicêntrica e ao sarcoma de Kaposi, o HHV-8 tem sido implicado na patogênese desta entidade. O EBV também é detectado na maioria dos casos (NAVARRO & KAPLAN, 2006).

O fenótipo do LEP revela perda de expressão de antígenos da linhagem B, incluindo imunoglobulina de superfície, mas rearranjos do gene da imunoglobulina são usualmente positivos, indicando uma origem clonal B (CARBONE & GLOGHINI, 2005; NAVARRO & KAPLAN, 2006).

O linfoma plasmablastico tem sido relatado em pacientes sem infecção pelo HIV, mas tem ocorrido predominantemente em pacientes com infecção avançada por este vírus. Pode ocorrer em uma variedade de sítios, predominando na cavidade oral. Morfologicamente, as células malignas são parecidas com plasmablastos, mas carregam um fenótipo de célula plasmática madura. Geralmente são negativos para marcadores de células B e T, mas são positivos para cadeia leve, antígeno de membrana epitelial (EMA) e imunoglobulina G. O índice de proliferação celular geralmente é alto, em torno de 75 a 95%. Alguns tumores são também positivos para VS 38c, CD 79a e CD 138 (NAVARRO & KAPLAN, 2006).

Linfoma primário de SNC ocorre em pacientes profundamente imunocomprometidos, geralmente com contagens de CD4 abaixo de 50/mm³. A maioria são LDGCB e tendem a ser multifocais no cérebro. A incidência de LNH de SNC decresceu após a introdução da terapia antiretroviral de alta eficácia (HAART). O EBV aparece como o agente destes linfomas, sendo detectado no estudo do líquido destes pacientes. Surpreendentemente, o EBV raramente é detectado no líquido de pacientes HIV-positivos sem LNH de SNC (NAVARRO & KAPLAN, 2006). O prognóstico é ruim, com apenas 10% dos pacientes sobrevivendo mais de um ano após radioterapia do cérebro

(SPARANO, 2001). Existem relatos de resposta à terapia dirigida contra o EBV (com altas doses de zidovudina, ganciclovir e interleucina-2) (PAREKH et al., 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Caracterizar clínica e histopatologicamente os Linfomas não-Hodgkin (LNHs) com manifestação extranodal ao diagnóstico atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de janeiro de 1999 a julho de 2001.

3.2 ESPECÍFICOS

Determinar os sítios anatômicos extranodais mais freqüentes de acometimento pelos LNHs em nosso meio, bem como seus principais subtipos histológicos conforme a classificação da OMS-2001 (JAFFE et al., 2001).

Determinar o estadiamento destes pacientes no momento do diagnóstico, verificando o caráter localizado ou difuso da doença.

Correlacionar subtipos histológicos e diferentes estadiamentos com alguns aspectos clínicos e laboratoriais (nível de LDH, índice prognóstico internacional, sobrevida, mortalidade).

Descrever as principais modalidades terapêuticas utilizadas.

4 JUSTIFICATIVA

Enquanto para a maioria dos cânceres a incidência e a mortalidade estão decrescendo, para os LNHS elas estão aumentando (MÜLLER et al., 2005). O aumento da incidência de LNH é pobremente entendido, porém tem sido atribuído, em 1/3 dos casos, à epidemia da AIDS e terapias imunossupressoras (CHIU & WEISENBURGER, 2003). Outras causas incluem imunodeficiências, várias infecções, agregação familiar, transfusão sangüínea, susceptibilidade genética a LNH, dieta e exposição a pesticidas e solventes (CHIU & WEISENBURGER, 2003).

Em geral, os LNHS surgem predominantemente em sítios nodais e, cerca de 20 a 30% dos casos de LNH, têm origem em sítios extranodais (MÜLLER et al., 2005; GOSPODAROWICZ & SUTCLIFFE, 1995; ERLEMANN et al., 2002). Porém, dados da literatura mostram uma variação quanto à freqüência de LNH extranodal. Uma maior freqüência tem sido descrita no Kuwait e França (52% e 42%, respectivamente). Em países como Israel, Dinamarca e Reino Unido têm sido descritas freqüências menores, 34%, 33% e 22-25%, respectivamente (MÜLLER et al., 2005). Alguns subtipos histológicos de LNH estão estreitamente associados com acometimento extranodal como no caso dos LNHS T periféricos, que apresentam manifestação extranodal em mais de 80% dos casos (MÜLLER et al., 2005). O acometimento de sítios extranodais específicos tem sido relacionado a alguns subtipos histológicos, como no caso de linfomas T cutâneos e linfoma da zona marginal extranodal gástrico.

Considerando as diferenças geográficas quanto à frequência de LNHS extranodais e seus subtipos histológicos e a escassez de dados em nosso meio, decidimos estudar os LNHS com acometimento extranodal ao diagnóstico em um Hospital de Câncer em Salvador – Bahia, Brasil. Para tanto foram analisados aspectos histopatológicos e imuno-histoquímicos destes linfomas conforme a OMS (JAFFE et al., 2001) e estes foram correlacionados com alguns aspectos clínicos e laboratoriais. Desde que variações geográficas podem refletir diferenças nos mecanismos patogênicos dos LNHS extranodais, este estudo poderá contribuir para buscar fatores associados a este tipo de apresentação em nosso meio.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram revistos os laudos anátomo-patológicos dos pacientes com diagnóstico de Linfoma não-Hodgkin do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Aristides Maltez – Liga Bahiana Contra o Câncer referentes ao período de janeiro de 1999 a julho de 2001. Todos os pacientes com o referido diagnóstico foram selecionados para análise de prontuário a fim de identificar a presença de manifestação extranodal da doença. Com isso foram identificados 145 casos de linfomas não-Hodgkin neste período. Destes, 44 casos foram selecionados por serem considerados linfomas extranodais. O linfoma foi considerado extranodal quando a manifestação da doença era exclusivamente fora dos linfonodos ou quando o maior componente tumoral era em sítio extranodal se havia também manifestação nodal. Foram excluídos 4 pacientes que não apresentavam no prontuário informações mínimas necessárias para o estudo (apenas a consulta inicial na triagem, sem exames de laboratório e de imagem). Foram também excluídos casos com manifestação extranodal à recidiva e casos de mieloma múltiplo / plasmocitoma. O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do HAM, parecer nº 118/06.

5.2 COLETA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Nos laudos anátomo-patológicos dos pacientes foram colhidas informações iniciais como: nome completo, registro hospitalar, número da biópsia e

diagnóstico anátomo-patológico. Posteriormente, foram analisados os prontuários dos pacientes à procura de outras informações ao diagnóstico como: sexo, idade, número do estudo imuno-histoquímico (quando disponível), manifestação inicial da doença, sítio extranodal acometido, resultados de exames (LDH, tomografias, biópsia de medula óssea, estudo do líquido) a fim de confirmar e/ou obter o estadiamento clínico inicial destes pacientes segundo os critérios de Ann Arbor (ROSENBERG, 1977), sendo estes dados anotados em ficha padrão de inquérito clínico (**Anexo I**). Foram também colhidos dados sobre o tratamento realizado (cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia) e o estado atual do doente (vivo em remissão completa, vivo com recidiva, óbito e causa do óbito) baseados na última consulta realizada, sendo esta a mais próxima de quando o levantamento de dados foi realizado.

5.3 ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

Foram obtidas lâminas coradas com hematoxilina-eosina (H&E) para revisão histológica por um patologista. Quando a lâmina não foi encontrada ou estava em precário estado de conservação, novos cortes com espessura de 3 µm foram realizados, a partir dos blocos de parafina, e foram corados pelo H&E.

5.4 ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO (IHQ)

Pacientes que tinham lâminas de IHQ disponíveis foram revisadas. Quando não disponíveis novos cortes histológicos de 4 µm dos blocos de parafina dos casos selecionados foram feitos, montados em lâminas previamente tratadas com solução sulfocrômica e passadas em solução adesiva de cola Cascorez a

5%, e submetidos à imuno-histoquímica para posterior revisão. Foi empregada a técnica da streptoavidina-biotina-peroxidase (BOENISH, 1989), **anexo II**.

Foram utilizados anticorpos monoclonais ou policlonais (marcadores) disponíveis comercialmente. Todos os anticorpos utilizados foram da marca DAKO. A especificidade e a origem dos anticorpos estão listadas na **Tabela 6**.

- Marcadores para células B: CD20 e CD79a;
- Marcadores para células T: CD3 e CD45RO (OPD4, UCHL-1);
- Marcador de proliferação celular: MIB1;
- Marcador para plasmócitos: CD38;
- Outros marcadores: CD30, Bcl2, CD5, CD23, CD10.

Tabela 6: Anticorpos a serem utilizados para imuno-histoquímica

Anticorpo	Clone	Especificidade	Diluição
CD 3	Policlonal	Linfócito T	1:100
CD 45 RO	UCHL-1	Linfócito T	1:100
CD 30	Ber-H2	Antígeno Ki-1	1:40
CD 20	L 26	Linfócito B	1:100
CD 38	VS 38c	Plasmócito	1:25
CD 79a	JCB 117	Linfócito B	1:50
Ki 67	MIB	Proliferação Celular	1:25

5.4.1 Procedimento para imuno-histoquímica

As secções histológicas foram desparafinizadas em dois banhos de xilol durante 05 minutos cada, desidratadas em dois banhos de álcool absoluto por 03 minutos cada e então hidratadas em água corrente, água destilada e, posteriormente, colocadas em tampão PBS. A recuperação antigênica foi feita pelo calor úmido, colocando as lâminas submersas em tampão citrato pH 6.0 em panela de pressão (*WMF perfect german*) durante 05 minutos. As lâminas foram incubadas com o anticorpo primário diluído no reagente da DAKO (diluidor de anticorpo) conforme diluições previamente padronizadas (**Tabela 6**), por 40 minutos a 37°C em câmara úmida. Em seguida, após lavagens com PBS, as lâminas foram incubadas com anticorpo secundário, Ig de coelho anti-IgG de camundongo biotilado, na diluição de 1:300 (DAKO, US), para anticorpos monoclonais, e Ig de suíno anti-IgG de coelho biotilado, na diluição de 1:600 (DAKO, US), para anticorpos policlonais, por 30 minutos a 37°C.

A revelação foi obtida com o cromógeno 3'3' diaminobenzidina (DAB) e o peróxido de hidrogênio (Vector Inc, Burlingame, EEUU – Kit) como substrato da peroxidase. A reação foi interrompida com lavagens em água corrente. Os cortes histológicos foram contra corados com hematoxilina de Harris, desidratados em álcool absoluto, clarificados em xilol e recobertos com lamínulas de vidro sob bálsamo do Canadá.

5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

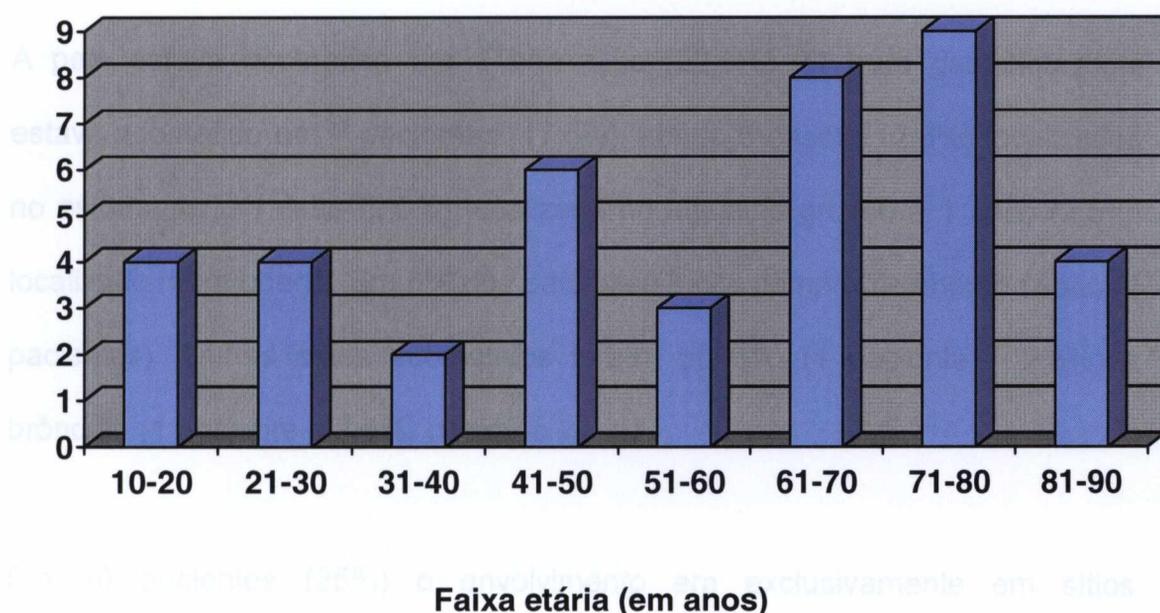
Para realização das análises estatísticas foi utilizado o software BioEstat® versão 3.0 – Sociedade Civil Mimirauá / MCT – CNPq / Conservation International (AYRES et al., 2003). Na análise de dados não-paramétricos dicotômicos foram utilizados os testes do qui-quadrado e o de probabilidades exato de Fisher. Este último foi utilizado quando a amostra, em uma das caselas, foi inferior a 5. O valor de p foi considerado significativo quando $< 0,05$. A análise da sobrevida global foi feita utilizando o método de Kaplan-Meier e a análise comparativa da sobrevida global segundo o estadiamento foi feita utilizando o teste *log-rank*.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Dos 145 pacientes diagnosticados com LNH no HAM, no período do estudo, foram selecionados 44 pacientes (30,3%) com manifestação extranodal ao diagnóstico, porém apenas 40 pacientes entraram no estudo por motivo já referido. A distribuição quanto ao sexo foi de 20 pacientes (50%) para o sexo feminino e 20 pacientes (50%) para o sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 55,6 anos, variando de 17 a 86 anos. Houve uma frequência maior de diagnóstico nos pacientes mais idosos, sobretudo na faixa etária de 61 a 80 anos (**Gráfico 1**).

Gráfico 1: Número de casos de LNHS extranodais distribuídos por faixa etária



6.2 DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES

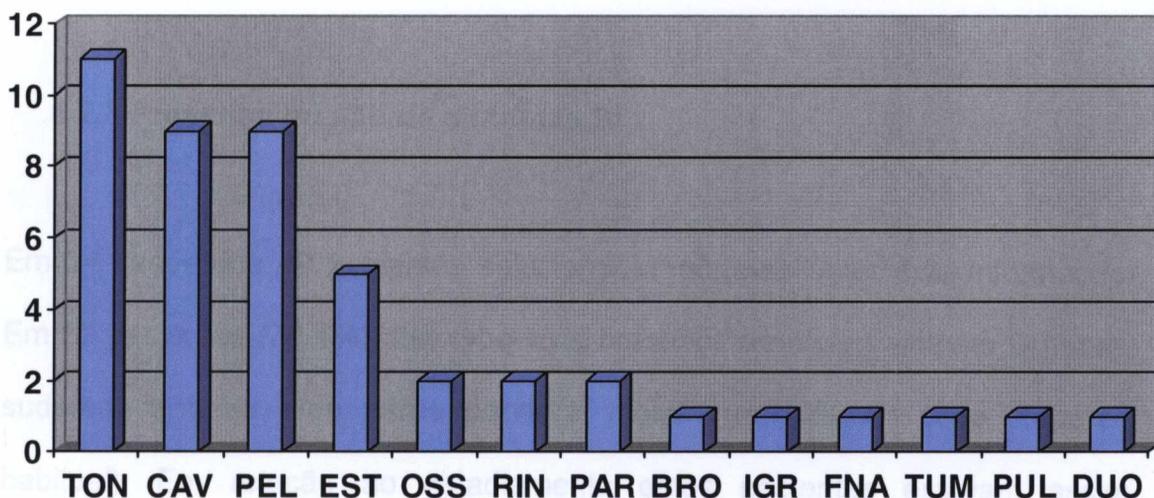
6.2.1 Sítios de acometimento

Dos 40 pacientes avaliados 7 (17,5%) tinham acometimento de 2 sítios extranodais. Nos demais pacientes apenas um sítio extranodal estava acometido. Em 65% dos pacientes a manifestação extranodal estava localizada na cabeça e/ou no pescoço (26 casos). Nesta localização os sítios extranodais acometidos, por ordem decrescente, foram: tonsilas em 11 pacientes (27,5%), a cavidade oral em 9 pacientes (22,5%), a parótida em 2 pacientes (5%), a rinofaringe em 2 pacientes (5%), a fossa nasal em 1 paciente (2,5%) e 1 paciente (2,5%) apresentava uma tumoração em partes moles da face. As estruturas acometidas na cavidade oral foram as seguintes: palato em 4 pacientes (10%); gengiva em 2 pacientes (5%); base da língua em 2 pacientes (5%) e orofaringe em 1 paciente (2,5%).

A pele estava acometida em 9 pacientes (22,5%). O trato gastrointestinal estava acometido em 7 pacientes (17,5%), sendo 5 casos (12,5%) localizados no estômago, um caso (2,5%) localizado no intestino grosso e 1 caso (2,5%) localizado no duodeno. Em 5% dos pacientes havia comprometimento ósseo (2 pacientes). Outros sítios acometidos foram: pulmão (1 paciente – 2,5%) e brônquio (1 paciente – 2,5%) (**Gráfico 2**).

Em 10 pacientes (25%) o envolvimento era exclusivamente em sítios extranodais. Nos demais pacientes havia também envolvimento nodal.

Gráfico 2: Distribuição do número de pacientes quanto ao sítio extranodal de acometimento



TON-Tonsilas; CAV-Cavidade Oral; PEL-Pele; EST-Estômago; OSS-Osso; RIN-Rinofaringe; PAR-Parótida; BRO-Brônquio; IGR-Intestino Grosso; FNA-Fossa Nasal; TUM-Tumoração em Partes Moles da Face; PUL-Pulmão; DUO-Duodeno.

6.2.2 Estadiamento clínico

Baseado nos dados encontrados em prontuário pôde-se obter o estadiamento em 31/40 (77,5%) pacientes. O estadiamento clínico baseou-se nos critérios de Ann Arbor (ROSENBERG, 1977). Pacientes com estadios localizados (I e II) representaram 48,36% (15 casos) da amostra (cinco pacientes (16,12%) com estadio I e dez pacientes (32,24%) com estadio II). Dezesesseis pacientes (51,64%) apresentavam estadiamento avançado (estadios III e IV). Destes, cinco casos foram classificados como estadiamento III (16,12%) e 11 casos (35,52%) como estadiamento IV ($p= 0,90$).

Em apenas 2 pacientes (5%) encontramos a biópsia de medula óssea realizada no estadiamento inicial. Nestes dois pacientes não havia infiltração da mesma. Nenhum paciente apresentava estudo do líquido em prontuário no diagnóstico.

6.2.3 Presença ou não de sintomas B

Em 34 casos dos 40 pacientes selecionados pôde-se obter esta informação. Em 27 pacientes (79,4%) observou-se a presença de algum sintoma B (febre, sudorese noturna e/ou perda ponderal maior que 10% do peso corpóreo habitual). Em relação ao estadiamento estes pacientes estavam assim distribuídos: dois pacientes com estadiamento I (7,4%), onze pacientes com estadiamento II (40,8%), quatro pacientes com estadiamento III (14,8%) e dez pacientes com estadiamento IV (37%).

Sete pacientes (20,6%) não apresentavam sintomas B. Destes pacientes, quatro tinham estadiamento I (57,1%) de Ann Arbor (ROSENBERG, 1977). Os demais pacientes deste grupo tinham estadiamento II (um paciente – 14,3%), estadiamento III (um paciente – 14,3%) e estadiamento IV (um paciente – 14,3%).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p= 0,25$) quando comparamos a presença ou não de sintomas B com estadios mais localizados (I e II) e mais avançados (III e IV).

6.2.4 Estado clínico dos pacientes pela escala de desempenho do ECOG

Os dados encontrados em prontuário permitiram o cálculo de desempenho clínico pela escala do ECOG (**anexo III**) em 29/40 pacientes. Sete pacientes (24,1%) tinham valor zero do ECOG, doze pacientes (41,4%) tinham valor igual a 1, quatro pacientes (13,8%) tinham desempenho igual a 2, cinco pacientes (17,2%) tinham desempenho igual a 3 e um paciente tinha desempenho igual a 4. Nenhum paciente em que o dado pôde ser obtido teve desempenho igual a 5 no momento do diagnóstico.

Na **tabela 7** observamos a distribuição do desempenho clínico dos pacientes conforme o estadiamento pelos critérios de Ann Arbor (ROSENBERG, 1977).

Tabela 7: Desempenho clínico versus estadiamento dos pacientes com LNH extranodal

Estad. ECOG	I	II	III	IV	Ignor.	TOTAL
0	3	1	1	1	1	7
1	2	3	1	5	1	12
2	0	2	1	1	0	4
3	0	1	1	1	2	5
4	0	0	0	1	0	1
5	0	0	0	0	0	0
TOTAL	5	7	4	9	4	29

Legenda: Estad. : estadiamento; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Ignor.: Ignorado.

Comparando-se os pacientes com melhor desempenho clínico (ECOG 0, 1 e 2) em relação ao estadiamento (localizado (I e II) ou avançado (III e IV)), não encontramos uma diferença estatisticamente significativa ($p= 0,3$).

6.2.5 Índice Prognóstico Internacional (IPI)

Com base na análise de dados colhidos em prontuário pôde-se calcular o IPI em 25/40 casos. O cálculo foi feito usando os parâmetros previamente definidos por Shipp et al., em 1993 (idade maior que 60 anos, estadio avançado (III e IV), envolvimento extranodal em mais de um sítio, performance *status* maior que ou igual a 2 pelo ECOG (**anexo III**) e nível de LDH acima do normal).

Dois pacientes foram classificados com IPI zero (8%), oito pacientes tinham IPI igual a 1 (32%), nove pacientes tinham IPI igual a 2 (36%), quatro pacientes tinham IPI igual a 3 (16%), dois pacientes tinham IPI igual a 4 (8%) e nenhum paciente teve IPI igual a 5. Desta forma, a maioria dos pacientes (76%) apresentavam IPI entre 0 e 2, sendo assim categorizados como de risco baixo (IPI igual a zero ou um) e risco baixo intermediário (IPI igual a dois).

6.2.6 Terapêutica instituída

Os pacientes foram tratados com duas modalidades distintas (quimioterapia apenas e quimioterapia seguida de radioterapia). Dos pacientes submetidos apenas à quimioterapia, seis (15%) receberam o esquema denominado COP

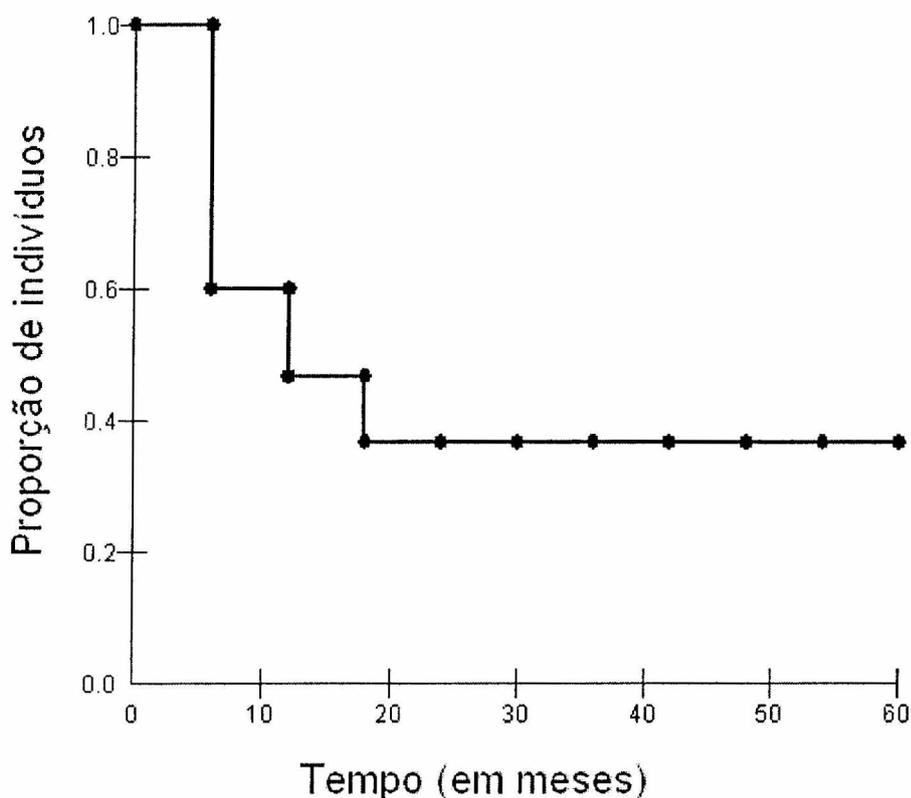
(ciclofosfamida, vincristina e prednisona), doze (30%) receberam o esquema denominado CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona) e três (7,5%) receberam o esquema denominado CP (clorambucil e prednisona).

Na modalidade combinada de tratamento (quimioterapia seguida de radioterapia) seis pacientes (15%) receberam o esquema CHOP antes da radioterapia e um paciente (2,5%) usou clorambucil antes da radioterapia.

Seis pacientes (15%) foram a óbito sem tratamento. Em outros seis (15%) não havia modalidade de tratamento registrada em prontuário, provavelmente por perda de seguimento clínico destes pacientes.

6.2.7 Seguimento clínico

Dos 40 pacientes selecionados, nove (22,5%) encontram-se vivos e em remissão completa da doença. Uma paciente (2,5%) apresentou recidiva de doença após quatro anos de seguimento. Seis pacientes foram a óbito sem tratamento (15%) por razões já referidas anteriormente. Onze pacientes (27,5%) foram a óbito após iniciar o tratamento, a maioria por progressão de doença. Outras causas de óbito após o tratamento foram complicações infecciosas, nefrotoxicidade da quimioterapia, dentre outras. Treze pacientes (32,5%) não apresentavam dados de retorno em prontuário após o diagnóstico, provavelmente por perda de seguimento clínico. A sobrevida global variou de zero a 72 meses, com média de 23 meses (**Gráfico 3**). O período do seguimento variou de zero a 72 meses.

Gráfico 3: Curva de sobrevida global dos pacientes (análise de Kaplan-Meier)

Pacientes com estadios I e II apresentaram mediana de sobrevida global de 49 meses, variando de 1 a 60 meses, enquanto que pacientes com estadios III e IV apresentaram mediana de sobrevida global de 6 meses, variando de zero a 72 meses (**Gráfico 4**), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,0001$). Porém, ao analisarmos a sobrevida mediana global em relação ao IPI (riscos baixo e baixo intermediário versus riscos alto intermediário e alto), não encontramos diferença estatística significativa ($p=0,07$).

Dos 17 pacientes que foram a óbito, um (5,9%) foi classificado como estadio I, três (17,6%) como estadio II, um (5,9%) como estadio III e seis (35,3%) como

estadio IV. Em seis (35,3%) destes pacientes o estadiamento não pôde ser calculado. Dos pacientes vivos e em remissão completa da doença (9 casos) dois (22,2%) tinham estadio I, quatro (44,4%) tinham estadio II, um (11,2%) tinha estadio III e dois (22,2%) tinham estadio IV. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p= 0,18$) quando comparados os estadios localizados (I e II) e os estadios avançados (III e IV) em relação ao desfecho clínico (vivos em remissão completa e óbito).

com IPI (0, 1 e 2 versus 3 e 4) na análise realizada acima ($p= 0,55$)

Gráfico 4: Curva de sobrevida global segundo o estadiamento

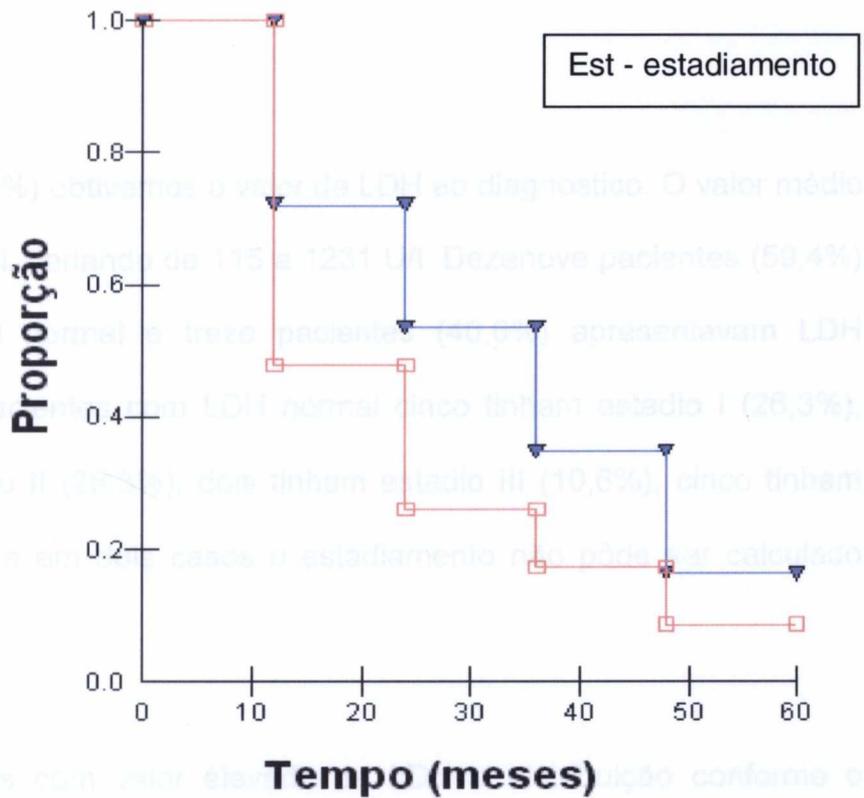
6.3 DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES

6.3.1 LDH

Em 32/40 casos (80%) obtivemos o valor de LDH ao diagnóstico. O valor médio da LDH foi 445,5 IU/l (intervalo de 115 a 1231 UI). Dezenove pacientes (59,4%) apresentavam LDH normal e treze pacientes (40,6%) apresentavam LDH elevada. Dos 19 pacientes com LDH normal cinco tinham estadio I (26,3%), dois tinham estadio II (26,3%), dois tinham estadio III (10,6%), cinco tinham estadio IV (26,3%) e em 10 casos o estadiamento não pôde ser calculado (52,6%).

Na análise de pacientes com maior elevação de LDH em relação à referência os pacientes com LDH elevada apresentaram maior taxa de sobrevida global em comparação com os pacientes com LDH normal. Nenhum paciente com estadio I, quatro pacientes com estadio II (50,0%), três pacientes com estadio III (23,1%), cinco pacientes com estadio IV (50,0%) e em 10 casos o estadiamento não pôde ser calculado (100%).

Dos 9 pacientes vivos e em remissão completa obtivemos o IPI em 7. Um paciente (11,1%) tinha IPI igual a zero, três pacientes (33,4%) tinham IPI igual



a 1, dois pacientes (22,2%) tinham IPI igual a 2 e um paciente (11,1%) tinha IPI igual a 4. Nenhum destes pacientes teve IPI igual a 3 ou 5. Dos 17 pacientes que foram a óbito obtivemos o IPI em 8 casos, estando eles assim distribuídos: três pacientes (17,7%) com IPI igual a 1, três pacientes (17,7%) com IPI igual a 2, um paciente (5,8%) com IPI igual a 3 e um paciente (5,8%) com IPI igual a 4. Nenhum dos pacientes deste grupo teve IPI igual a zero ou 5. Também não houve diferença estatística significativa quando se substituiu o estadiamento pelo IPI (0, 1 e 2 versus 3 e 4) na análise realizada acima ($p= 0,55$).

6.3 DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES

6.3.1 LDH

Em 32/40 casos (80%) obtivemos o valor de LDH ao diagnóstico. O valor médio de LDH foi 445,5 U/l, variando de 115 a 1231 U/l. Dezenove pacientes (59,4%) apresentavam LDH normal e treze pacientes (40,6%) apresentavam LDH elevada. Dos 19 pacientes com LDH normal cinco tinham estadio I (26,3%), cinco tinham estadio II (26,3%), dois tinham estadio III (10,6%), cinco tinham estadio IV (26,3%) e em dois casos o estadiamento não pôde ser calculado (10,5%).

Nos treze pacientes com valor elevado de LDH a distribuição conforme o estadiamento foi a seguinte: nenhum paciente com estadio I, quatro pacientes com estadio II (30,8%), três pacientes com estadio III (23,1%), cinco pacientes

com estadios III (38,4%) e em um paciente o estadios não pôde ser calculado (7,7%). **(Tabela 8)**

Comparando-se os valores de LDH (se altos ou baixos) em relação ao estadiamento localizado (I e II) ou avançado (III e IV) não encontramos diferença estatisticamente significativa ($p= 0,16$).

Dos pacientes com IPI de baixo risco e baixo risco intermediário (zero, 1 ou 2), 13 tinham valor de LDH normal e 6 tinham valor de LDH elevado. Nestes pacientes a mediana de LDH foi de 386 U/l, variando de 115 a 1231 U/l. Nos pacientes com riscos alto intermediário e alto (IPI igual a 3, 4 ou 5), dois tinham LDH normal e 4 tinham LDH elevada. Neste último grupo a mediana de LDH foi de 543,5 U/l, variando de 239 a 817 U/l, sendo esta diferença significativa ($p= 0,0006$).

Nos pacientes com LDH normal a sobrevida variou de 4 a 60 meses, com mediana de 38 meses e nos pacientes com LDH elevada a sobrevida variou de zero a 72 meses, com mediana de 10 meses ($p= 0,02$).

6.3.2 Sorologias virais

Três pacientes (7,5%) tinham sorologia para HIV em prontuário e 2 pacientes (5%) possuíam sorologia para HTLV no momento do diagnóstico. Todas estas sorologias eram negativas.

Tabela 8: Características gerais, clínicas e laboratoriais dos LNHS extranodais

Número do caso	Sexo	Idade (anos)	Estadiamento (Ann Arbor)	LDH* (U/l)	ECOG	IPI
01	M	64	II E A (?) ¹	346 (N) ²	(?)	(?)
02	M	72	(?)	415 (N)	3	(?)
03	F	41	I E A (?)	1231 (↑) ³	0	1
04	M	80	I E B	115 (N)	1	1
05	M	19	II E B	807 (↑)	3	2
06	F	57	IV E (?)	(?)	(?)	(?)
07	F	74	IV E B	283 (N)	1	3
08	F	64	IV E B	725 (↑)	1	4
09	F	24	(?)	(?)	3	(?)
10	F	50	IV E A	542 (↑)	0	2
11	F	86	III E X B	460 (↑)	1	3
12	F	18	I E X A	194 (N)	0	0
13	M	66	(?)	(?)	(?)	(?)
14	F	77	I E B	386 (N)	1	1
15	M	48	(?)	(?)	1	(?)
16	M	67	IV E B	351 (N)	(?)	(?)
17	M	76	IV E B	314 (N)	1	2
18	M	32	III E A	517 (↑)	0	2
19	M	85	I E A	327 (N)	0	1
20	M	36	II E B	564 (↑)	(?)	(?)
21	M	82	III E X B	239 (N)	3	3

22	F	72	II E B (?)	(?)	(?)	(?)
23	M	30	II E B	449 (N)	0	0
24	F	48	II E B	669 (†)	(?)	(?)
25	M	60	II E B	437 (N)	2	2
26	F	51	II E B	(?)	(?)	(?)
27	M	17	III E B	259 (N)	(?)	(?)
28	F	45	IV E B	530 (†)	(?)	(?)
29	F	76	I E A	312 (N)	0	1
30	M	72	IV E S B	235 (N)	1	2
31	F	62	II E B	248 (N)	2	2
32	M	78	II E X B	180 (N)	1	1
33	F	61	II E B	416 (N)	1	1
34	M	84	(?)	(?)	(?)	(?)
35	F	41	II E B	562 (†)	1	1
36	M	65	IV E S B	(?)	4	(?)
37	F	70	III E B	817 (†)	2	4
38	F	30	IV E X B	472 (†)	1	2
39	F	22	IV E B	627 (†)	2	3
40	M	20	IV E S X B	228 (N)	3	2

* Os valores de referência variaram conforme a metodologia utilizada na dosagem.

1. (?) Os dados colhidos em prontuário não permitiram obtenção do dado.

2. (N) Normal.

3. (†) Alto.

6.4 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS E IMUNO-HISTOQUÍMICOS

Em apenas 2 dos 40 pacientes não foi possível realizar IHQ. Em um o material da biópsia inicial era exíguo e o paciente faleceu rapidamente por súbita epistaxe, não havendo tempo hábil para a coleta de uma 2ª amostra. No outro o bloco de parafina não foi encontrado para a obtenção de cortes para IHQ. Estes dois casos ficaram classificados somente como LDGC, sem confirmação do fenótipo.

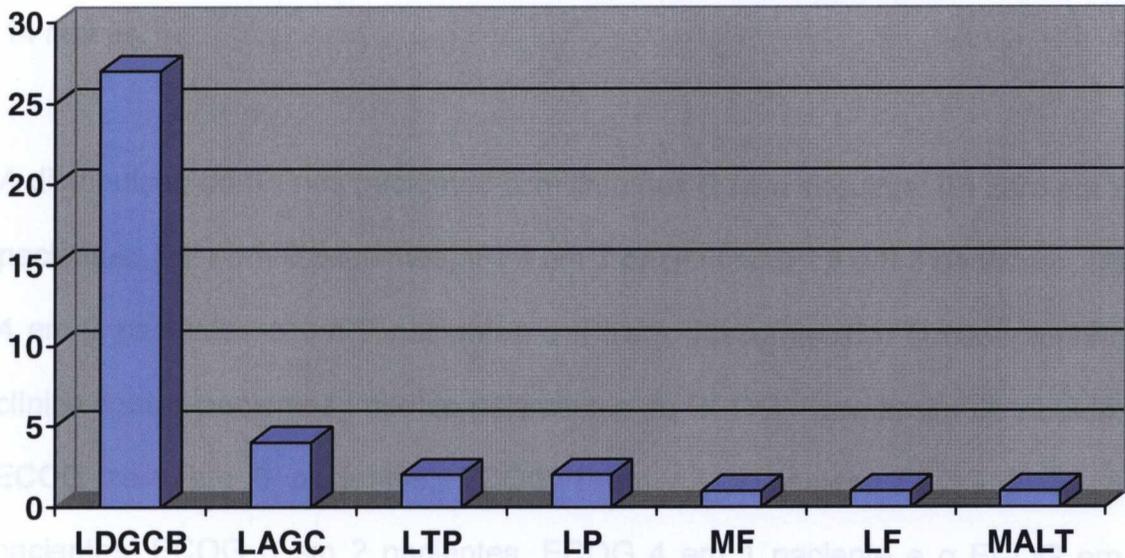
Em relação ao fenótipo, 31 pacientes (81,6%) possuíam LNH de fenótipo B e 7 pacientes (18,4%) possuíam LNH de fenótipo T. Nos pacientes com LNH de fenótipo B o principal subtipo histológico foi o LDGCB em 27 casos (87,2%), sendo que em 1 destes 27 casos o LDGCB apresentava-se como variante anaplásica e em outro caso o LDGCB apresentava expressão de CD 30. O linfoma plasmablastico foi encontrado em 2 pacientes (6,4%), o linfoma folicular foi encontrado em 1 paciente (3,2%) e o linfoma extranodal da zona marginal tipo MALT foi encontrado em 1 paciente (3,2%).

Dos 7 pacientes com LNH de fenótipo T, quatro (57,1%) eram linfoma anaplásico de grandes células CD 30 +, dois (28,6%) eram linfoma de células T periféricas não-especificado e um (14,3%) era micose fungóide (**Gráfico 5**).

O índice de proliferação celular, avaliado pelo marcador Ki-67 (MIB), variou de 10 a 100% (mediana de 60%). Nos linfomas de fenótipo B o MIB variou de 30 a

100% (com mediana de 60%) e nos linfomas T o MIB variou de 10 a 90%, com mediana de 70% ($p=0,001$).

Gráfico 5: Distribuição dos subtipos histológicos de LNH



LDGCB-Linfoma difuso de grandes células B; LAGC-Linfoma anaplásico de grandes células; LTP-Linfoma de células T periféricas não-especificado; LP-Linfoma plasmablastico; MF-Micose fungóide; LF-Linfoma folicular; MALT-Linfoma extranodal da zona marginal de tecido linfóide associado a mucosas.

Dos 31 pacientes com LNH de fenótipo B, quinze eram do sexo masculino (48,4%) e 16 eram do sexo feminino (51,6%). A mediana de idade foi de 64 anos, variando de 17 a 86 anos. Em relação ao estadiamento os pacientes com LNH de fenótipo B estavam assim distribuídos: 9 pacientes com estadio I (29%), 5 pacientes com estadio II (16,1%), 5 pacientes com estadio III (16,1%), 6 pacientes com estadio IV (19,4%) e em 6 pacientes o estadio era desconhecido (19,4%). Quanto ao valor de LDH, dezesseis apresentavam valor normal (51,6%), 9 apresentavam valor acima do normal (29%) e em 6 casos

este valor era desconhecido (19,4%). A mediana de LDH dos pacientes com LNH de fenótipo B foi de 386 U/l, variando de 115 a 1231 U/l. Dos 31 pacientes com LNH B, oito (26%) estão vivos e em remissão completa (todos tinham LDGCB e suas variantes), um (3,1%) está vivo com recidiva da doença, dez (32,2%) foram a óbito e em 12 casos (38,7%) o desfecho é desconhecido. A sobrevida global destes pacientes variou de zero a 60 meses, com mediana de 14 meses.

A distribuição do IPI nos pacientes com linfomas B foi a seguinte: IPI zero em 2 pacientes, IPI 1 em 8 pacientes, IPI 2 em 7 pacientes, IPI 3 em 3 pacientes, IPI 4 em 2 pacientes e em 9 pacientes o IPI era desconhecido. O desempenho clínico destes pacientes, medido pela escala do ECOG, ficou assim distribuído: ECOG zero em 6 pacientes, ECOG 1 em 12 pacientes, ECOG 2 em 3 pacientes, ECOG 3 em 2 pacientes, ECOG 4 em 1 paciente e o ECOG era desconhecido em 7 pacientes.

Em relação aos sítios extranodais acometidos por linfomas de fenótipo B, as tonsilas estavam acometidas em 10 casos (9 casos por LDGCB e 1 caso por linfoma folicular) (**Figura 2**); a pele estava acometida em 6 casos (todos LDGCB e suas variantes) (**Figura 3**); o estômago estava acometido em 5 casos (4 casos por LDGCB e 1 caso por linfoma MALT) (**Figuras 4 e 5**); o palato estava acometido em 3 casos (todos LDGCB); havia comprometimento de 2 casos em cada sítio citado a seguir: gengiva (1 era LDGCB e 1 era linfoma plasmablastico), rinofaringe (todos LDGCB), base da língua (todos LDGCB) e osso (1 era LDGCB e 1 era linfoma plasmablastico). Havia comprometimento

de um caso em cada sítio citado a seguir: brônquio, intestino grosso, parótida e pulmão (todos LDGCB e suas variantes) (**Gráfico 6**). Em 6 casos havia acometimento simultâneo de 2 sítios extranodais (19,4%).

Dos 5 pacientes com linfoma gástrico 2 apresentaram pesquisa para *Helicobacter pylori* positiva pelo método de Giemsa (os 2 casos eram LDGCB). Nos demais pacientes os blocos de parafina não foram encontrados para realizar tal pesquisa.

Dos 7 pacientes com LNH de fenótipo T, quatro eram do sexo masculino (57,1%) e 3 eram do sexo feminino (42,9%). A mediana de idade foi de 45 anos, variando de 20 a 72 anos. Quatro destes pacientes tinham estadiamento IV (57,1%) e em 3 pacientes o estadiamento era desconhecido (42,9%). Em relação ao valor de LDH, três destes pacientes (42,9%) apresentavam LDH normal, dois pacientes tinham LDH elevada (28,6%) e em dois pacientes o valor era desconhecido. A mediana de LDH dos pacientes com LNH de fenótipo T foi de 415 U/l, variando de 228 a 627 U/l. Dos sete pacientes, seis foram a óbito e um saiu de alta a pedido. A sobrevida global destes 6 pacientes variou de zero a 28 meses, com mediana de sobrevida global de 3 meses. Em 1/7 pacientes o IPI era igual a 2 e em outro paciente o IPI era igual a 3. Em 5/7 pacientes o IPI era desconhecido. Um paciente com LNH de fenótipo T tinha ECOG igual a 2 e três pacientes tinham ECOG igual a 3. Em outros 3 pacientes o ECOG era desconhecido. Em relação aos sítios extranodais acometidos pelos linfomas T, a pele estava acometida em 03 pacientes, a fossa nasal em 1 paciente, a orofaringe em 1 paciente, o palato em 1 paciente (**Figura 6**), o

duodeno em 1 paciente, a rinofaringe em 1 paciente e a parótida em 1 paciente. Dois pacientes apresentavam acometimento simultâneo de 2 sítios extranodais (28,5%).

Tab. 12.9: Comparativo entre as principais características dos LNMs B e T

Dos 3 casos de linfomas T que acometeram a pele um era micose fungóide, um era linfoma de células T periféricas não especificado e outro era linfoma anaplásico de grandes células CD 30+. Dos casos envolvendo o palato, o duodeno, a rinofaringe e a parótida todos eram linfomas anaplásico de grandes células CD 30+. O caso envolvendo a fossa nasal e a orofaringe tratava-se de linfoma de células T periféricas não especificado (**Gráfico 6**).

Subjeção* (meses)

14

3

0,63

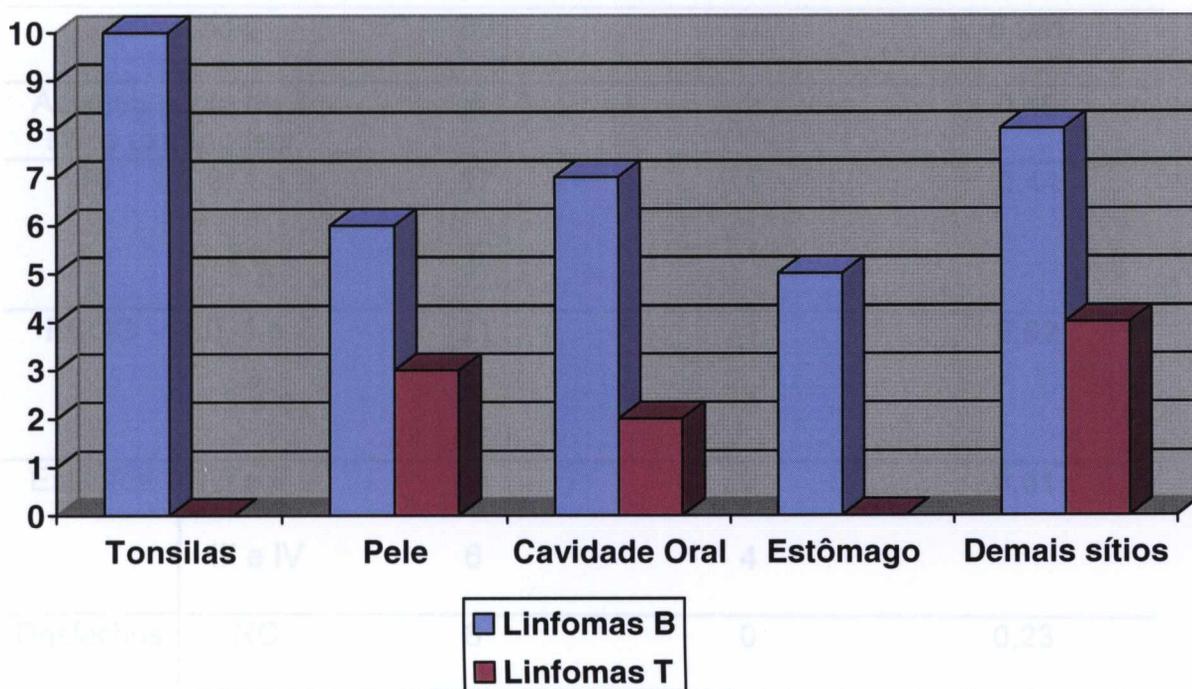
Gráfico 6: Distribuição dos linfomas B e T conforme os sítios de acometimento

LDH† (U/L)

386

415

0,0001



Parâmetros

RC

0

0,23

Wright

0

0,82

Crítico

10

6

0,12

LDH†: 300-400 U/L; Max: Masculino; Fem: Feminino; RC: Remissão completa

Na **tabela 9** encontram-se sumarizadas algumas características clínicas e laboratoriais dos pacientes com linfomas B e T observadas no presente estudo.

Tabela 9: Comparativo entre as principais características dos LNHS B e T

Parâmetros		Linfomas B (N= 31)	Linfomas T (N= 7)	Valor de p
Sexo	Masc	15	4	0,5
	Fem	16	3	
Idade* (anos)		64	45	0,01
Sobrevida* (meses)		14	3	0,63
Sintomas B		21	4	0,54
LDH* (U/l)		386	415	0,0001
MIB* (%)		60	70	0,001
Acometimento de 2 sítios extranodais		6	2	0,49
IPI	0, 1 e 2	17	1	0,44
	3 e 4	5	1	
ECOG	0, 1 e 2	21	1	0,02
	3 e 4	3	3	
Estádios	I e II	14	0	0,01
	III e IV	6	4	
Desfechos	RC	8	0	0,23
	Recidiva	1	0	0,82
	Óbito	10	6	0,12

* Mediana dos valores; Masc.: Masculino; Fem.: Feminino; RC: Remissão completa.

Pacientes com acometimento exclusivo de sítio extranodal, sem doença nodal concomitante (10 pacientes), apresentaram mediana de idade de 64 anos, significativamente maior que a mediana de idade dos demais pacientes (60,5 anos) ($p=0,003$). Quatro destes pacientes apresentavam estadios I, um apresentava estadios II e três apresentavam estadios IV. Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparamos o desempenho clínico pela escala do ECOG ($p=0,3$) e o IPI ($p=0,6$) dos pacientes com envolvimento exclusivo extranodal com os demais. Três destes pacientes estão vivos e em remissão completa, 1 está vivo com recidiva, 4 foram a óbito por progressão da doença e houve perda de seguimento de 2 pacientes. A sobrevida mediana destes pacientes foi de 29 meses e a dos demais pacientes foi de 6 meses ($p<0,00001$). A mediana de LDH dos pacientes com envolvimento extranodal puro foi de 366 U/l e nos demais a mediana de LDH foi de 415,5 U/l ($p=0,04$). Destes 10 pacientes, 8 tinham LDGCB (com 1 destes apresentando LDGCB variante anaplásica), 1 tinha linfoma plasmablastico e o outro tinha LDGC sem confirmação do fenótipo. A mediana do índice de proliferação celular (MIB) dos linfomas destes pacientes foi de 55% e a mediana do MIB dos demais pacientes foi de 70% ($p=0,03$).

Figura 2: Aspectos histológicos e IHQ dos linfomas tonsilares

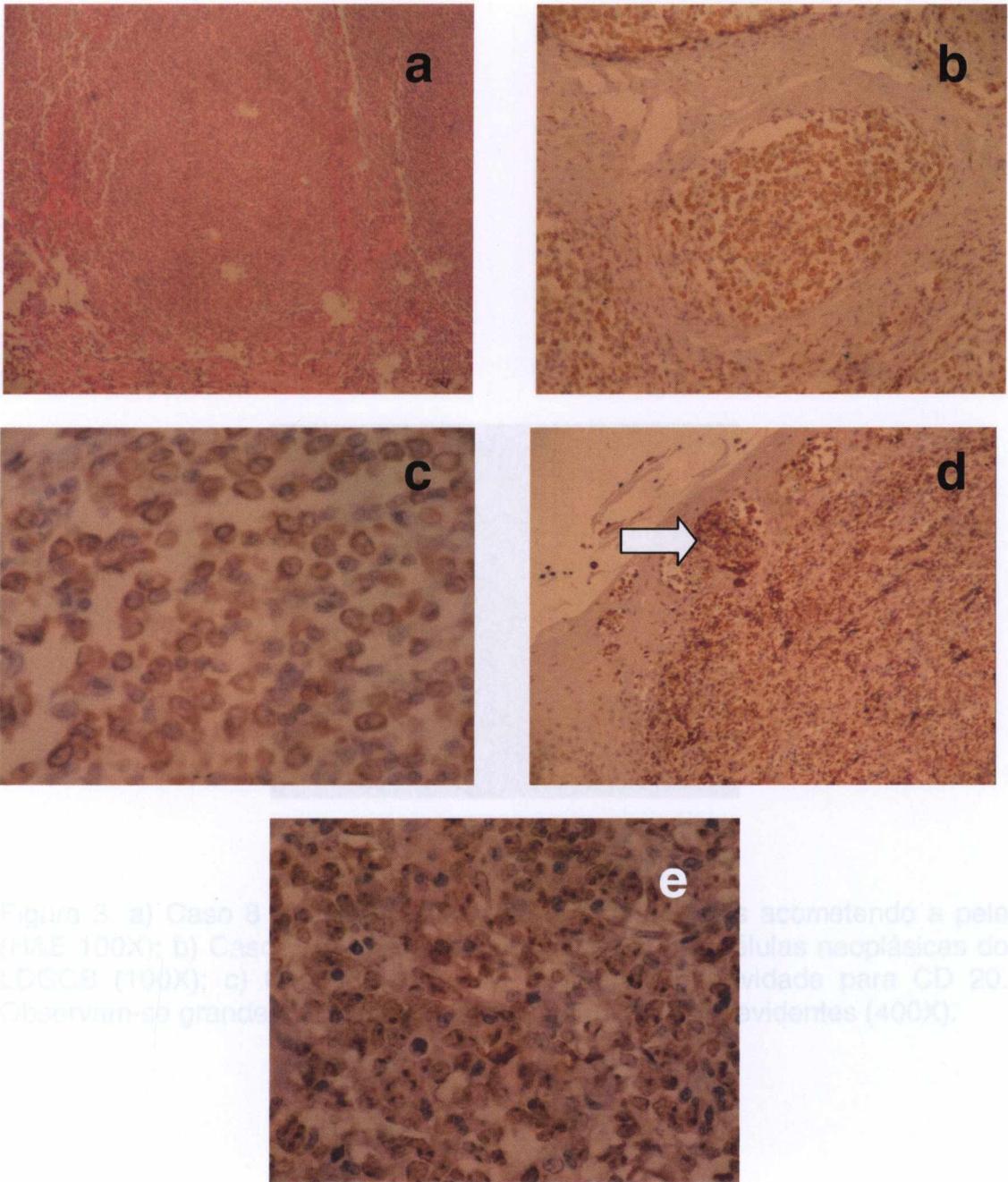


Figura 3: a) Caso 8 – Linfoma folicular acometendo a tonsila (H&E 100X); b) Caso 8 – Formação de folículos linfóides no linfoma folicular, mostrando positividade para Bcl-2 (100X); c) Caso 8 – Positividade para Bcl-2 no linfoma folicular (400X); d) Caso 27 – LDGCB acometendo a amígdala, observando-se foco de linfoma no epitélio (seta - coloração para MIB) (100X); e) Caso 27 – Positividade para MIB em 100% das células neoplásicas do LDGCB. Observam-se células grandes com nucléolos evidentes (400X).

Figura 2: a) Caso 30 – Linfoma folicular acometendo a tonsila (H&E 100X); b) Caso 30 – Formação de folículos linfóides no linfoma folicular, mostrando positividade para Bcl-2 (100X); c) Caso 30 – Positividade para Bcl-2 no linfoma folicular (400X); d) Caso 27 – LDGCB acometendo a amígdala, observando-se foco de linfoma no epitélio (seta - coloração para MIB) (100X); e) Caso 27 – Positividade para MIB em 100% das células neoplásicas do LDGCB. Observam-se células grandes com nucléolos evidentes (400X).

Figura 3: Aspectos histológicos e IHQ dos linfomas B cutâneos

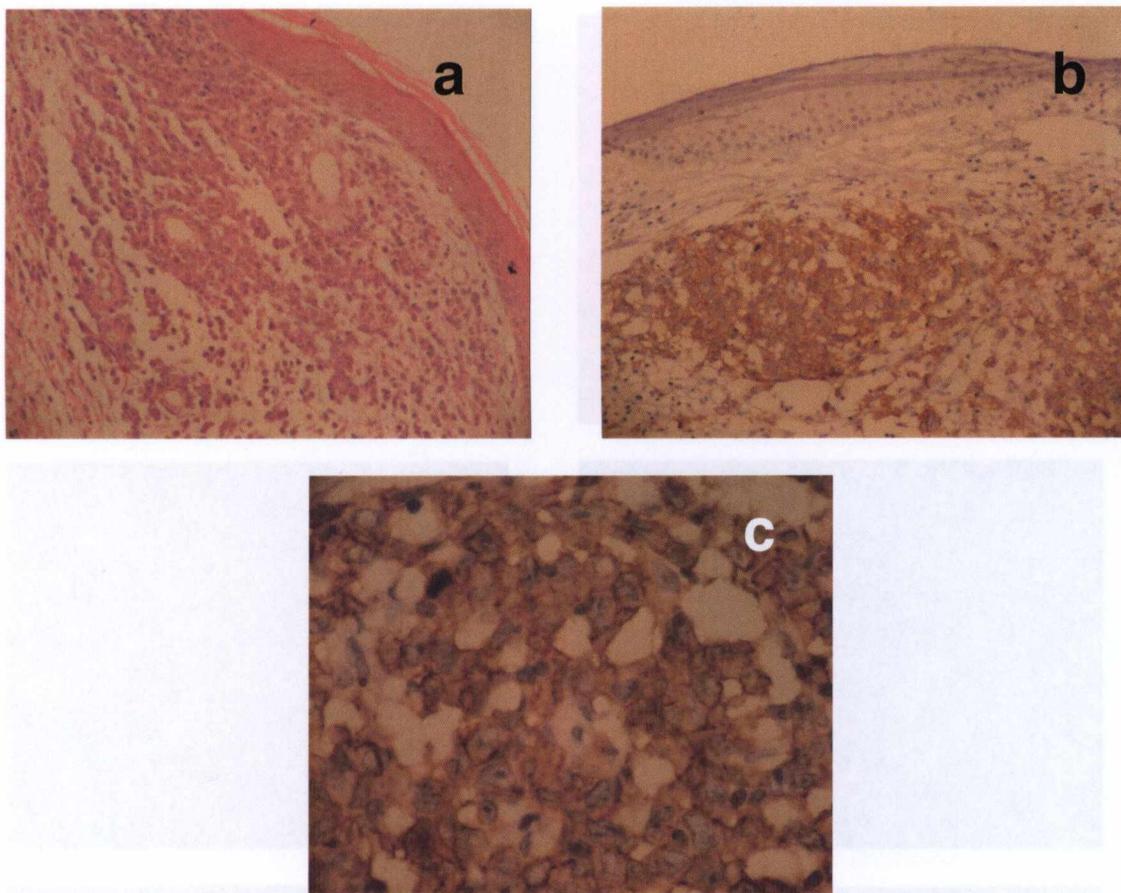


Figura 3: a) Caso 8 – Linfoma difuso de grandes células acometendo a pele (H&E 100X); b) Caso 8 – Positividade para CD 20 nas células neoplásicas do LDGCB (100X); c) Caso 8 – LDGCB mostrando positividade para CD 20. Observam-se grandes células neoplásicas com nucléolos evidentes (400X).

Figura 4: Aspectos histológicos e IHQ do LDGCB gástrico

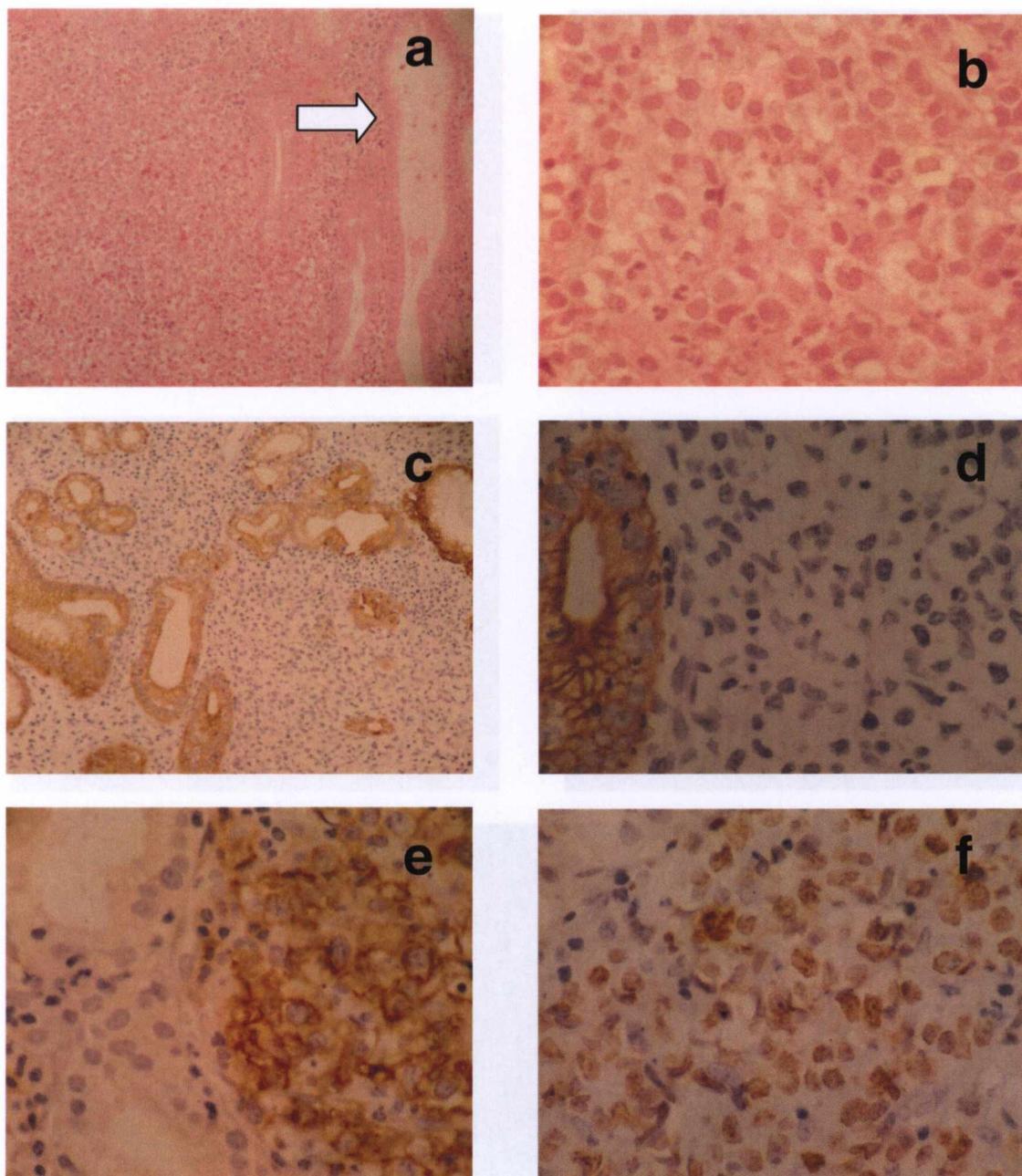


Figura 4: a) Caso 17 – LDGC acometendo o estômago. Notam-se glândulas gástricas (seta) (H&E 100X); b) Caso 17 – Aspectos do LDGC: células de grande tamanho, nucléolos evidentes e várias mitoses (H&E 400X); c e d) Caso 17 – Positividade para citoqueratina nas glândulas gástricas (em marrom) com células neoplásicas entre as glândulas (100 e 400X, respectivamente); e) Caso 17 – Positividade para CD 20 nas grandes células neoplásicas do LDGCB que estão de permeio às glândulas gástricas (400X); f) Caso 17 – Positividade em 70% das células neoplásicas para o antígeno de proliferação celular MIB (400X).

Figura 5: Aspectos histológicos e IHQ do linfoma MALT gástrico

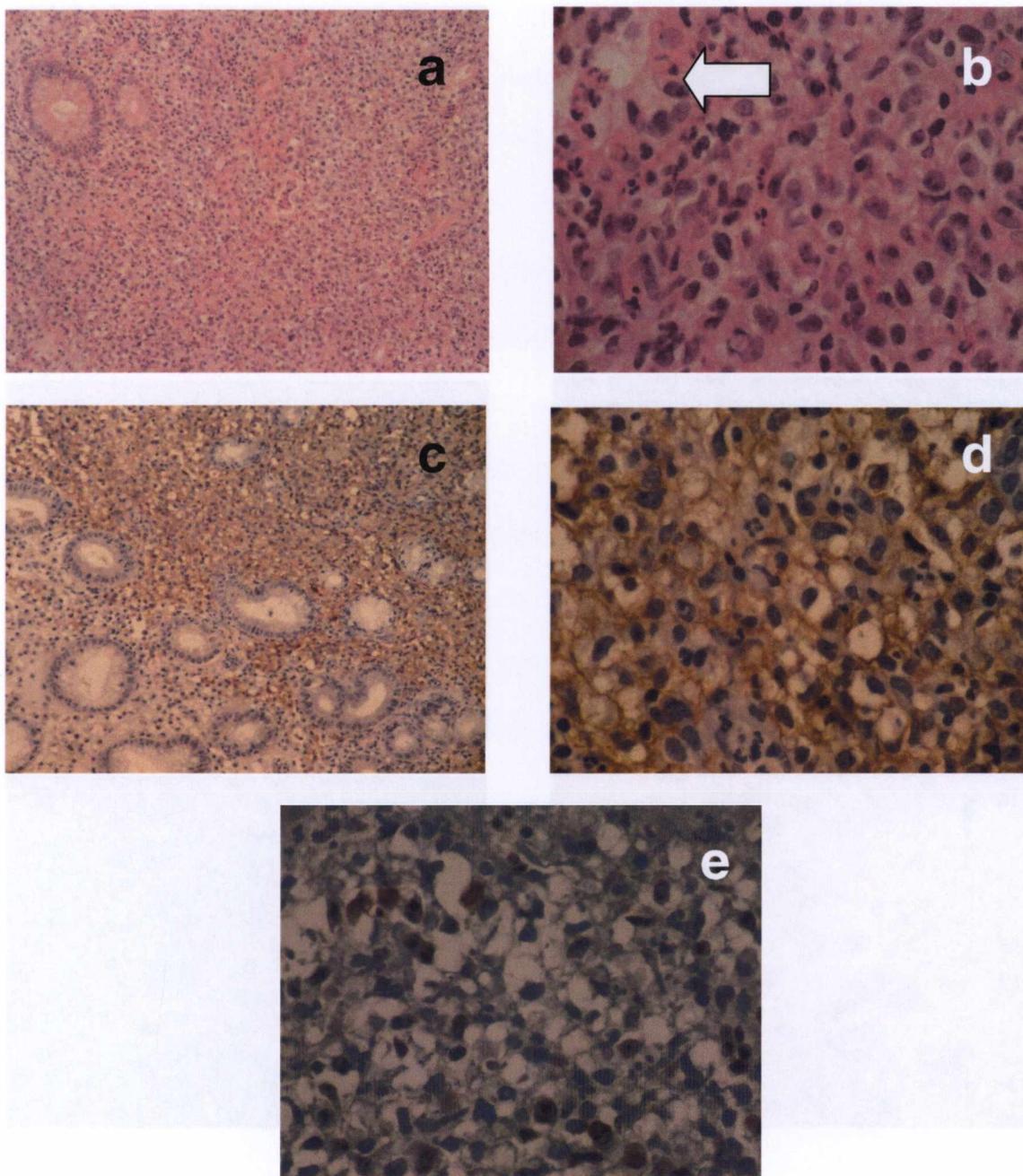


Figura 5: a) Caso 36 – Linfoma MALT gástrico. Vêem-se glândulas preservadas no canto superior esquerdo da figura (H&E 100X); b) Caso 36 – Células de pequeno tamanho do linfoma MALT destruindo glândula gástrica – lesão linfoepitelial (seta) (H&E 400X); c e d) Caso 36 – Positividade forte para CD 20 nas células neoplásicas (100 e 400X, respectivamente); e) Caso 36 – Positividade em 30% das células neoplásicas para o marcador de proliferação celular MIB – marcação nuclear em marrom (400X).

Figura 6: Aspectos histológicos e IHQ do LAGC (palato)

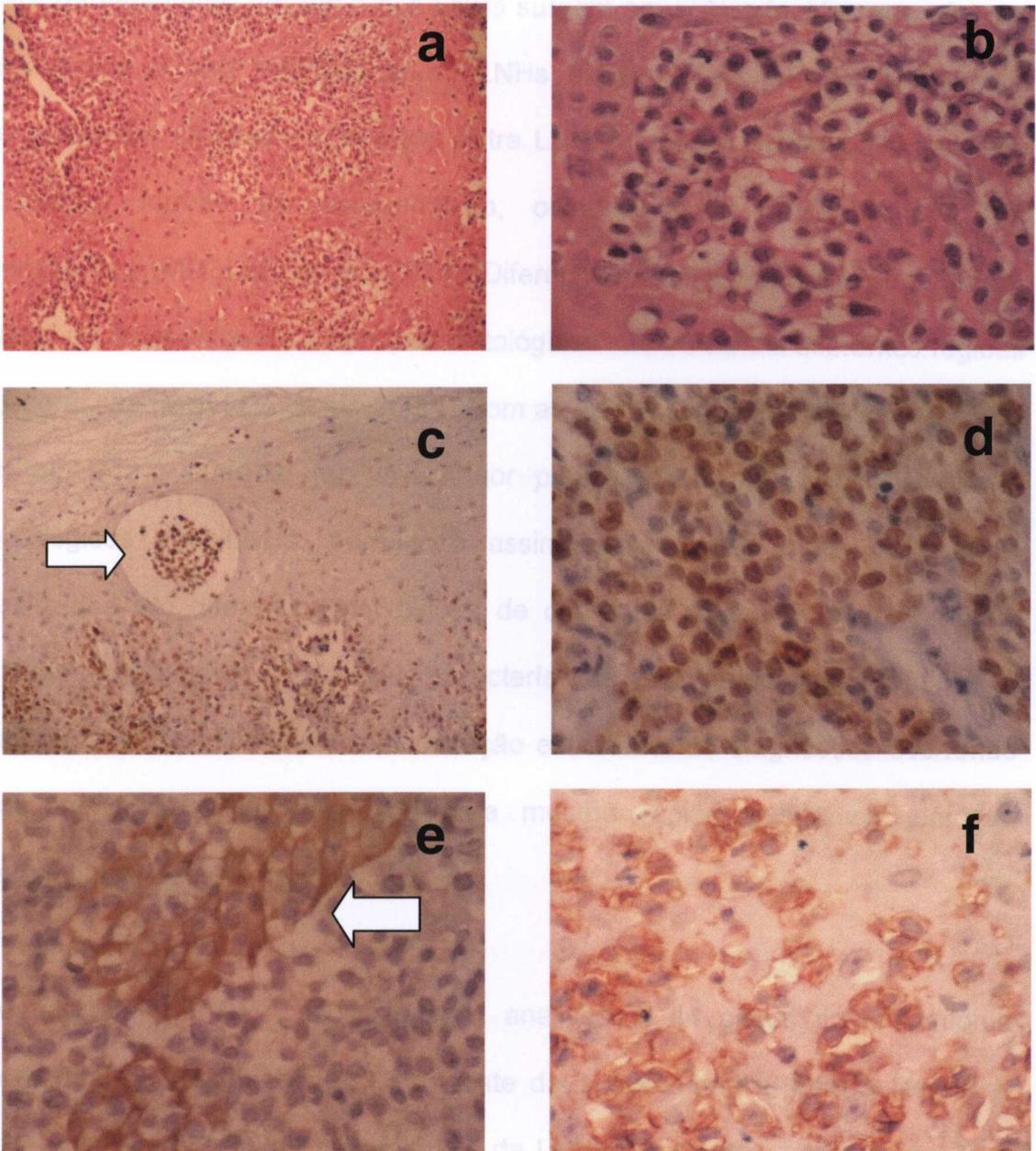


Figura 6: a) Caso 13 – LAGC acometendo o palato (H&E 100X); b) Caso 13 – Grandes células de tamanhos variados do LAGC (H&E 400 X); c) Caso 13 – Foco de linfoma no epitélio (seta) mostrando positividade para o marcador de proliferação celular MIB (100X); d) Caso 13 – Positividade em 80% das grandes células neoplásicas para o marcador de proliferação celular MIB – coloração marrom dos núcleos (400X); e) Caso 13 – Marcação com citoqueratina (em marrom) das células epiteliais que estão sendo infiltradas de permeio por células neoplásicas (seta) (400X); f) Caso 13 – Positividade para CD 30 em 100% das grandes células neoplásicas (400X).

7 DISCUSSÃO

Aproximadamente um terço dos LNHS surgem em outros tecidos que não nos linfonodos e são referidos como LNHS extranodais primários. Numerosos estudos têm mostrado diferenças entre LNHS nodais e extranodais, incluindo etiologia, formas de apresentação, comportamento clínico e resposta terapêutica (MOLLER et al., 2004). Diferenças também quanto à frequência, sítios de acometimento e subtipos histológicos são vistas em diferentes regiões geográficas (MÜLLER et al., 2005). Com a classificação da OMS-2001 (JAFFE et al., 2001) pôde-se ter uma maior padronização nos laudos anátomo-patológicos dos LNHS, permitindo assim comparações entre os estudos realizados em diferentes instituições de diferentes partes do mundo. Neste estudo objetivamos descrever características histopatológicas, clínicas e laboratoriais de LNHS com manifestação extranodal ao diagnóstico ocorrendo em pacientes provenientes de uma mesma região geográfica, em um determinado período de tempo.

De um total de 145 casos de LNH analisados, 44 casos tinham linfoma extranodal ao diagnóstico (30,3%). Este dado é compatível com a literatura, onde encontramos taxa de frequência de LNHS extranodais variando de 20 a 52% (ZUCCA et al., 1997; MÜLLER et al., 2005). Nossa taxa de frequência encontra-se mais próxima das taxas de países como EUA, Canadá, Israel, Dinamarca, Reino Unido e Hong Kong. Países como Kuwait, França, Líbano, Itália e Holanda apresentam taxas maiores, todas acima de 40% (ZUCCA et al., 1997; MÜLLER et al., 2005). No entanto, Portugal (2004), ao estudar 29 casos

de LNH em pacientes HIV negativos, também procedentes da Bahia, encontrou uma taxa de acometimento extranodal muito superior à literatura e à nossa (de 82,8%). Também, Hallack Neto et al., em 2005, estudando casos de linfoma difuso de grandes células B, em uma instituição brasileira, encontraram manifestação extranodal ao diagnóstico em 43% dos casos.

Encontramos uma distribuição de 50% dos casos para cada sexo (feminino e masculino). Este dado é discordante da literatura que aponta o sexo masculino como o mais freqüentemente acometido por LNH (MÜLLER et al., 2005). Uma das exceções é o linfoma da tireóide onde o sexo feminino é predominante (MÜLLER et al., 2005).

Em relação à idade, observamos uma maior freqüência de LNHS extranodais em pacientes mais idosos, sobretudo acima de 60 anos, dado este coincidente com a literatura onde se observa um freqüência maior em pacientes acima de 55 anos (MÜLLER et al., 2005). Nossa média de idade (55,6 anos) foi muito próxima da encontrada por Portugal (2004), ao estudar indivíduos HIV negativos no estado da Bahia (53,4 anos).

Discordando da maioria da literatura (ZUCCA et al., 1997; MOLLER et al., 2004; LÓPEZ-GUILLERMO et al., 2005), onde o trato gastrointestinal é o principal sítio extranodal de acometimento, encontramos linfomas de cabeça e pescoço como a maioria das localizações dos LNHS extranodais em nosso meio (65% dos casos). Porém, no Japão, em duas épocas distintas, Suzuki & Oyama (1990) e Ueda & Tsutani (2000), encontraram o anel de Waldeyer como

o principal sítio de acometimento dos LNHS extranodais, dado que corrobora nosso achado. Os principais sítios acometidos no nosso estudo, por ordem decrescente, foram: tonsilas, cavidade oral, pele, trato gastrointestinal, osso, pulmão e brônquio. No Brasil, em 2004, Portugal encontrou a medula óssea como o principal sítio de acometimento extranodal por LNH nos pacientes HIV negativos, seguida pelo fígado e estômago, dentre outros. Uma explicação para o predomínio dos linfomas de cabeça e pescoço pode ser que, na instituição onde o estudo foi realizado, há um serviço de referência em Cirurgia de Cabeça e Pescoço, não disponível em outras unidades públicas de saúde de Salvador, fato que pode gerar maior fluxo de pacientes com manifestação nesta região para o HAM. Outra explicação possível talvez seja a prevalência da infecção pelo EBV em nosso meio conforme já demonstrado por Araújo et al., em 1999, ao analisarem tonsilas de pacientes pediátricos brasileiros e alemães e encontrarem maior número de células linfóides positivas para EBV nas crianças brasileiras. Sabe-se que o EBV é um vírus com potencial oncogênico e que tem sido relacionado a vários tipos de linfomas (PORTUGAL, 2004). Recentemente, a associação do EBV com linfomas extranodais de cabeça e pescoço foi demonstrada por Bahnassy et al., em 2005, após verificarem que 90% dos tumores desta localização eram positivos para o EBV. Neste último estudo foram avaliados 50 pacientes com linfomas de cabeça e pescoço e 13 casos eram localizados nas tonsilas.

A maioria dos linfomas de cabeça e pescoço ocorre no anel de Waldeyer e cavidade oral (ZUCCA et al., 1997; VAN DER WAAL et al., 2005). Este dado é reproduzido no nosso estudo com 11/26 casos de LNHS de cabeça e pescoço

localizados nas tonsilas e 9/26 casos localizados na cavidade oral. As estruturas da cavidade oral mais acometidas foram: palato, gengiva, base da língua e orofaringe. Van der Waal et al., em 2005, estudando casos de linfomas da cavidade oral, observaram que 77% dos casos eram de partes moles acima da mandíbula e em 1/3 dos casos a origem era do osso. No Brasil, Mesquita (2002), ao estudar linfomas da boca, encontrou maior freqüência em estruturas ósseas como a maxila.

No nosso estudo tivemos também um acometimento grande da pele (9/40 casos). Não temos uma explicação para isto, exceto por a instituição também ter um serviço de Dermatologia de referência, com grande experiência em câncer. A falta de sorologia para HTLV em prontuário também limitou a interpretação deste dado. A pele foi o quarto sítio extranodal mais comumente acometido no estudo de Portugal (2004) em pacientes HIV negativos. No nosso estudo dividiu a segunda posição com os linfomas da cavidade oral.

Seguindo a tendência da literatura (ZUCCA et al., 1997; CRUMP et al., 1999; NAKAMURA et al., 2003; RADERER et al., 2004; JEE & SEOL, 2005), o estômago foi o órgão do trato gastrointestinal mais acometido por LNH (5/7 casos). O intestino grosso e o duodeno estavam acometidos em um caso cada. Em diferentes países como EUA, Holanda, Dinamarca, Hong Kong, Egito, Suíça (ZUCCA et al., 1997) e Alemanha (KOCH et al., 2001) esta tendência se manteve. Acreditamos que a falta de um serviço de Gastroenterologia na instituição onde o presente estudo foi realizado (tem apenas serviço de endoscopia eletiva) pode ter interferido nos dados, visto que pacientes com

câncer do TGI podem estar sendo atendidos e diagnosticados em outras unidades que tenham um serviço de Gastroenterologia de referência.

Dezessete e meio por cento (17,5%) dos nossos pacientes apresentavam acometimento de dois sítios extranodais ao diagnóstico (7/40 casos). Este dado é superior ao encontrado na literatura. Economopoulos et al., em 2005, estudando pacientes com linfoma extranodal multifocal na Grécia, encontraram incidência de doença multifocal em 4,2% dos casos. No Brasil, Portugal, em 2004, encontrou incidência de doença multifocal em 10% dos pacientes HIV negativos e 29,4% em pacientes HIV positivos.

Houve um equilíbrio na distribuição do estadiamento no nosso estudo. Uma pequena maioria (51,64%) apresentava-se com doença avançada (estádios III e IV), enquanto que, em 48,36% dos casos, a doença era localizada (estádios I e II) ($p= 0,90$). Isto difere dos achados de Portugal (2004), que encontrou, em pacientes HIV negativos, mais de 80% dos pacientes com estádios avançados (III e IV), porém o referido estudo envolveu linfomas nodais e extranodais. Van der Waal et al., em 2005, estudando linfomas da cavidade oral, encontraram estádios mais localizados (24/40 casos) na maioria dos linfomas. Koch et al., em 2001, ao estudarem LNHS do TGI, encontraram 90% de casos com estádios I e II. Contrariamente, Economopoulos et al., em 2005, encontraram 100% dos seus pacientes com LNH extranodal multifocal apresentando estádio IV.

A presença de sintomas constitucionais (febre, sudorese noturna e/ou perda ponderal maior que 10% do peso corpóreo habitual) foi encontrada em 79,4% dos nossos pacientes, sendo que estes tinham uma discreta tendência a estadiamentos mais avançados (51,8%), porém não houve significância estatística ($p= 0,25$). Diferente do nosso estudo, os pacientes estudados por Economopoulos et al. (2005) apresentaram sintomas constitucionais em 51% dos casos, a despeito de 100% de estadiamento IV e de doença extranodal multifocal. Também, dos 40 pacientes estudados por Van der Waal et al. (2005), apenas seis tinham sintomas B no diagnóstico, sendo que a maioria tinha estadio localizado (I). Concordante com o nosso estudo, Hallack Neto et al., em 2005, encontraram, em uma instituição brasileira, 64% de presença de sintomas B ao diagnóstico em pacientes com LDGCB.

O desempenho clínico dos nossos pacientes, avaliado pela escala do ECOG (**anexo III**), mostra que a maioria (79,3%) tem performance ambulatorial (0, 1 ou 2). Comparando-se este perfil de desempenho com o estadiamento (localizado versus avançado), não encontramos significância estatística ($p= 0,3$). Nos pacientes estudados por López-Guillermo et al. (2005), 22%, 51% e 44% dos casos tinham ECOG maior que 2 nos grupos que tinham envolvimento do anel de Waldeyer, trato gastrointestinal e outros sítios extranodais, respectivamente.

Em relação ao IPI, encontramos que 76% dos nossos pacientes apresentavam riscos baixo e baixo intermediário (IPI zero, 1 ou 2) e 24% dos pacientes apresentavam riscos alto intermediário e alto (IPI 3 e 4). Nenhum paciente teve

IPI igual a 5. Este achado foi encontrado por Van der Waal et al. (2005), ao estudarem linfomas extranodais da cavidade oral e também estava presente na avaliação de 111 pacientes brasileiros feita por Hallack Neto et al. (2005), onde 54,1% dos casos apresentavam baixo risco pelo IPI, ressaltando-se que estes pacientes tinham manifestação nodal e extranodal e não exclusivamente extranodal.

A maioria dos nossos pacientes (24 casos) recebeu esquema de tratamento baseado em poliquimioterapia (COP ou CHOP), com 18 casos usando regime com presença de antraciclina (CHOP). Este achado é semelhante ao descrito por Economopoulos et al. (2005), Oprea et al. (2005) e Hallack Neto et al. (2005), quando a maioria dos seus pacientes também foi tratada com quimioterapia baseada em antracíclicos, com o protocolo CHOP ou esquemas similares.

A sobrevida global mediana dos nossos pacientes com estadios localizados (I e II – 49 meses) foi maior que dos pacientes com estadios avançados (III e IV – 6 meses) ($p= 0,0001$), conforme já esperado. A mesma diferença foi encontrada por Van der Waal et al., em 2005, nos pacientes com linfomas extranodais da cavidade oral e por Hallack Neto et al., em 2005, nos pacientes com LDGCB de uma instituição brasileira. Porém, na análise de sobrevida global segundo o IPI (baixo risco e baixo risco intermediário versus alto risco intermediário e alto risco), diferente da literatura (HALLACK NETO et al., 2005) e do esperado, pois o estadio é um dos parâmetros para cálculo do IPI, não encontramos diferença

estatística significativa ($p= 0,07$). Isto pode ser explicado pelo número pequeno de pacientes do nosso estudo.

O valor de LDH estava normal na maioria dos nossos casos (59,4%). Nos pacientes com LDH normal, a maioria apresentava estadios I e II (10/19 casos). Nos pacientes com LDH elevado, a maioria apresentava estadios III (23,1%) e IV (38,4%), porém esta diferença não alcançou significância estatística ($p= 0,16$). Dos pacientes estudados por Moller et al., em 2004, com LDGCB extranodal, o nível sérico de LDH era normal em 87% dos pacientes com estadio I, dado que corrobora nosso achado, porém o nível de LDH era também normal em 60% dos pacientes com estadio IV, dado discordante do encontrado em nosso estudo. O valor normal de LDH nos estadios localizados, embora esperado, deve ser interpretado com ressalva, devido ao número reduzido de pacientes que foi conseguida a dosagem desta enzima.

Nos pacientes com IPI de baixo risco e baixo risco intermediário, a mediana do valor de LDH foi significativamente mais baixa ($p= 0,0006$) que a mediana dos pacientes com IPI de alto risco intermediário e alto risco. Este achado confirma a análise de Shipp et al. (1993) que inclusive inclui o valor de LDH (se normal ou elevado) como um dos parâmetros para o cálculo do IPI.

Pacientes com LNH extranodal, sem envolvimento nodal concomitante, apresentaram em nosso estudo idade maior ($p= 0,003$), melhor sobrevida global ($p < 0,00001$) e menores medianas de LDH ($p= 0,04$) e MIB ($p= 0,03$) que os pacientes com envolvimento nodal e extranodal. Nos pacientes estudados

por Moller et al., em 2004, os pacientes com LDGCB extranodais com estadio I apresentaram pior sobrevida e pacientes com LDGCB extranodais com estadio IV apresentaram melhor sobrevida que pacientes com linfomas nodais.

Linfomas extranodais podem estar presentes em pacientes com AIDS em até 90% dos casos (PAREKH et al., 2003). No presente estudo não pudemos observar esta correlação pois, apesar de todos os casos terem manifestação extranodal, em apenas três pacientes encontramos a sorologia para HIV em prontuário e estas eram negativas. Este achado aponta para a necessidade da realização sistemática de sorologia para HIV em pacientes com linfoma visto que alguns subtipos desta patologia são doenças definidoras de AIDS. O alto índice de linfomas cutâneos por nós encontrados (9 casos – 22,5%) aponta também para a necessidade da realização sistemática de sorologia para HTLV-1, principalmente porque Salvador é área endêmica para este vírus (OLIVEIRA et al., 2005). Apenas dois pacientes apresentavam esta sorologia no prontuário e ambas eram negativas.

Encontramos uma freqüência de linfomas B de 81,6% e de linfomas T de 18,4%, compatível com a maioria dos relatos de literatura onde há predomínio dos linfomas B sobre os linfomas T de um modo geral (GOSPODAROWICZ & SUTCLIFFE, 1995; ZUCCA et al., 1997; RIZVI et al., 2006). Os LNHS de células T representam aproximadamente 12% de todos os linfomas e diferenças na freqüência destes linfomas têm sido observadas em diferentes regiões geográficas, variando de 1,5% no Canadá a 18,3% em Hong Kong (RIZVI et al., 2006). No estudo de Portugal (2004), nos pacientes HIV negativos

em Salvador-Bahia, foi encontrada freqüência de 82,1% de linfomas B e 14,2% de linfomas T, dados muito próximos dos encontrados no nosso estudo.

O LDGCB representou 87,2% dos linfomas B e 71,1% de todos os diagnósticos de linfoma extranodal. Estas taxas são superiores à literatura que mostram o LDGCB com taxas variando de 40 a 50% (KROL et al., 2003; MÜLLER et al., 2005; GRIBBEN & LA CASCE, 2005). No Brasil (Salvador-Bahia), Portugal (2004) encontrou 59,2% de casos com LDGCB, no grupo de pacientes HIV negativos. Nos pacientes HIV positivos do referido estudo a freqüência de LDGCB foi de 62,5%, também inferior à freqüência por nós encontrada.

Nos linfomas de células T encontramos o LAGC como maioria (57,1%), seguido pelo linfoma T periférico (28,6%) e micose fungóide (14,3%). O baixo número de pacientes neste grupo (apenas sete) não permite uma avaliação conclusiva deste dado. Em 2004, Portugal encontrou 50% de linfoma T periférico e 25% de micose fungóide de um total de quatro casos HIV negativos com linfoma de células T, em Salvador-Bahia, porém estudou linfomas nodais e extranodais. Do total de 145 casos de LNH diagnosticados no período do estudo o LAGC representou 2,8% dos diagnósticos, freqüência similar à reportada na literatura para este subtipo histológico (em torno de 2 a 3% de todos os LNHS) (RIZVI et al., 2006).

No nosso estudo os linfomas B predominaram em todos os sítios extranodais acometidos. Nas tonsilas 90% (nove casos) dos linfomas eram LDGCB e 10% (um caso) era linfoma folicular. Este achado é compatível com a literatura onde

há relato que mais de 70% dos linfomas tonsilares são LDGCB, sendo também encontrado o linfoma folicular em alguns casos (6 a 9% dos casos) (ZUCCA et al., 1999; TAN, 2004). Outros subtipos histológicos também são encontrados nesta localização, como o linfoma de Burkitt, linfoma de células do manto e linfomas de células T/NK (TAN, 2004), porém não encontramos nenhum caso destes subtipos em nosso estudo.

Diferindo da maioria da literatura (ZUCCA et al., 1997; WILLEMZE et al., 2005) onde é referido predomínio de linfomas T acometendo a pele, encontramos predomínio de linfomas B nesta localização. De um total de nove casos, seis eram linfomas B (todos LDGCB) e três eram linfomas T (uma micose fungóide, um linfoma T periférico não especificado e um LAGC CD 30+). Também a pele como sítio extranodal representou 22,5% dos casos de LNH, superior à literatura (em torno de 10% dos casos de LNH extranodal) (ZUCCA et al., 1997).

Dos sete casos de linfomas acometendo o TGI, seis eram linfomas B (cinco casos de LDGCB e um caso de linfoma tipo MALT) e um era linfoma T (LAGC CD 30+), dado este compatível com a literatura (KOCH et al., 2001; DAMAJ et al., 2003). No estômago houve predomínio do LDGCB (4/5 casos – 80%), seguido pelo linfoma tipo MALT (1/5 casos – 20%). Na maioria dos relatos da literatura há predomínio do linfoma MALT envolvendo o estômago (KOCH et al., 2001; DAMAJ et al., 2003), diferente do nosso achado. Encontramos também 2/4 pacientes com LDGCB gástricos com pesquisa para *Helicobacter pylori* positiva pelo método de Giemsa, no momento do diagnóstico. Duas

explicações são possíveis para este achado: a primeira é que pode ter havido uma coincidência de achados; a segunda é que o LDGCB gástrico pode ter sido originado pela transformação de um linfoma MALT e o diagnóstico só foi feito após a transformação. No paciente com linfoma MALT gástrico a pesquisa para *Helicobacter pylori* não pôde ser realizada, pois o bloco de parafina não foi encontrado.

Nos linfomas acometendo a cavidade oral também tivemos predomínio do linfoma difuso de grandes células B, semelhante à literatura (VAN DER WAAL et al., 2005; MESQUITA, 2002).

Na análise de diferentes parâmetros acerca dos linfomas B versus T, encontramos algumas diferenças entre estes linfomas, inclusive com significância estatística. Pacientes com linfomas T eram significativamente mais jovens que pacientes com linfomas B ($p= 0,01$). Por outro lado os pacientes com linfomas B apresentavam, significativamente, LDH ($p= 0,0001$) e MIB ($p= 0,001$) mais baixos, melhor desempenho pelo ECOG ($p= 0,02$) e estadios mais localizados ($p= 0,01$), que pacientes com linfomas T. Embora a mediana de sobrevida dos pacientes com linfoma B tenha sido maior que a dos pacientes com linfoma T (14 meses versus 3 meses), esta diferença não alcançou significância estatística ($p= 0,63$) talvez pelo número pequeno de pacientes. Não encontramos muitos relatos de literatura semelhantes a estes para comparação dos dados porém, segundo Rizvi et al., em 2006, pacientes com LNH de células T mais comumente apresentam-se com estadios III e IV (74%) que LDGCB (48%), mesmo achado obtido por Gisselbrecht et al., em 1998,

quando 78% dos pacientes com linfomas T tinham estadio III e IV, contra 58% dos pacientes com linfomas B.

Ainda segundo Gisselbrecht et al. (1998) os pacientes com linfomas T apresentavam idade mais avançada, predomínio do sexo masculino, maior presença de sintomas B, pior desempenho clínico e mais de três fatores de risco no IPI, além de uma menor sobrevida global que pacientes com linfomas B, diferindo do nosso estudo apenas quanto à idade e maior presença de sintomas B nos linfomas T.

8 CONCLUSÕES

1. Observamos uma frequência de 30,3% de LNHS extranodais, em Salvador-Bahia, semelhante à descrita na maioria da literatura.
2. A distribuição por faixa etária dos casos de LNH extranodais mostrou predomínio de acometimento de pacientes mais idosos (maiores que 60 anos), exceto nos linfomas de fenótipo T que houve predomínio de pacientes mais jovens ($p= 0,01$).
3. As tonsilas foram o sítio extranodal mais acometido por LNH extranodal em nosso meio, seguidas pela pele, cavidade oral, trato gastrointestinal, dentre outros sítios menos comuns.
4. A maioria dos pacientes com LNH extranodal apresentava-se com estadios mais avançados (III e IV), com presença de sintomas B, com bom desempenho pela escala do ECOG, com IPI entre 0 e 2 e com nível de LDH dentro da normalidade.
5. Pacientes com envolvimento exclusivo de sítio extranodal, sem doença nodal concomitante, apresentaram idade maior ($p= 0,003$), sobrevida melhor ($p< 0,00001$), menor mediana de LDH ($p= 0,04$) e menor mediana de Ki67 ($p= 0,03$) que os demais pacientes.
6. Nas modalidades de tratamento destes pacientes observamos predomínio do uso de esquemas de poliquimioterapia, principalmente baseados em *antracíclicos*.

7. Os pacientes com doença mais localizada (estádios I e II) apresentaram melhor sobrevida global ($p= 0,0001$) que pacientes com doença avançada (estádios III e IV).

8. Apesar dos pacientes com Aids apresentarem maior freqüência de LNHS extranodais, não pudemos fazer tal observação pois a maioria dos casos não apresentava sorologia para HIV em prontuário. Situação semelhante ocorreu em relação ao HTLV que, apesar de sermos área endêmica para este vírus e termos apresentado uma casuística elevada de linfomas de pele, apenas a minoria dos casos apresentava sorologia em prontuário. Este dado aponta para a necessidade da realização sistemática destas duas sorologias nos pacientes com diagnóstico de linfoma, dentre outras.

9. Encontramos um predomínio de linfomas de fenótipo B em relação ao T em todos os sítios acometidos. Nos linfomas B, a maioria foi representada pelo LDGCB e nos linfomas T a maioria era LAGC CD 30+. O índice de proliferação celular foi significativamente maior nos linfomas T que nos linfomas B ($p= 0,001$).

10. Pacientes com linfomas B apresentaram níveis de LDH mais baixos que pacientes com linfomas T ($p= 0,0001$), assim como melhor desempenho clínico pela escala do ECOG ($p= 0,02$) e estádios mais localizados ($p= 0,01$).

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-SHEMMARI, S.H.; SAJNANI, K.P.; AMEEN, R.M.; RAGHEB, A.M. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: treatment outcome. **Clin. Lymphoma**, **4**: 99-103, 2003.

ARAÚJO, I.; FOSS, H.D.; HUMMEL, M.; ANAGNOSTOPOULOS, I.; BARBOSA, H.S.; BITTENCOURT, A.; STEIN, H. Frequent expansion of Epstein-Barr virus (EBV) infected cells in germinal centres of tonsils from an area with a high incidence of EBV-associated lymphoma. **J. Pathol.**, **187**: 326-30, 1999.

AYRES, M.; AYRES JÚNIOR, M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A. S. **BioEstat 3.0 – Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. Sociedade Civil Mamirauá / MCT – CNPq / Conservation International. Belém – Pará – Brasil, 2003.

BAHNASSY, A.A.; ZEKRI, A-R.N.; ASAAD, N.; EL-HOUSSINI, S.; KHALID, H.M.; SEDKY, L.M.; MOKHTAR, N.M. Epstein-Barr viral infection in extranodal lymphoma of the head and neck: correlation with prognosis and response to treatment. **Histopathology**, **48**: 516-28, 2006.

BARBOSA, H.S.; BITTENCOURT, A.L.; ARAÚJO, I.B.; PEREIRA FILHO, C.S.; FURLAN, R.; PEDROSA, C.; LESSA, G.; HARRINGTON, W.; GALVÃO-CASTRO, B. Adult T-cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical,

histopathologic, and molecular study. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **12**: 65-71, 1999.

BATCHELOR, T.; LOEFFLER, J.S. Primary CNS Lymphoma. **J. Clin. Oncol.**, **24**: 1281-88, 2006.

BAYERDORFFER, E.; MIEHLKE, S.; NEUBAUER, A.; STOLTE, M. Gastric MALT-lymphoma and Helicobacter pylori infection. **Aliment Pharmacol. Ther.**, **11**: 89-94, 1997.

BOENISH, T. **Imunochemical staining methods**. USA: DAKO Corporation, 1989.

CARBONE, A.; GLOGHINI, A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. **Br. J. Haematol.**, **130**: 662-70, 2005.

CAVALLI, F.; ISAACSON, P.G.; GASCOYNE, R.D.; ZUCCA, E. MALT Lymphomas. **Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)** 2001:241-58.

CHIATTONE, C.S. Linfomas não-Hodgkin. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. (Eds.). **Hematologia Fundamentos e Prática**. Editora Atheneu, 2001, cap. 58, p. 646-73.

CHIU, B.C.; WEISENBURGER, D.D. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. **Clin. Lymphoma**, **4**: 161-8, 2003.

CHU, E.; DEVITA, V. T. **Manual de Drogas Antineoplásicas – em uso nos E.U.A. – 2001.** Organização Andrei Editora Ltda, 2001. p. 386.

COFFEY, J.; HODGSON, D.C.; GOSPODAROWICZ, M.K. Therapy of non-Hodgkin's lymphoma. **Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging**, **30**: 28-36, 2003.

CRUMP, M.; GOSPODAROWICZ, M.; SHEPHERD, F. A. Lymphomas of the gastrointestinal tract. **Semin. Oncol.**, **26**: 324-37, 1999.

DAMAJ, G.; VERKARRE, V.; DELMER, A.; SOLAL-CELIGNY, P.; YAKOUB-AGHA, I.; CELLIER, C.; MAURSCHHAUSER, F.; BOUABDALLAH, R.; LEBLOND, V.; LEFRÈRE, F.; BOUSCARY, D.; AUDOUIN, J.; COIFFIER, B.; VARET, B.; MOLINA, T.; BROUSSE, N.; HERMINE, O. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. **Ann. Oncol.**, **14**: 623-29, 2003.

ECONOMOPOULOS, T.; PAPAGEORGIOU, S.; RONTOGIANNI, D.; KALOUTSI, V.; FOUNTZILAS, G.; TSATALAS, C.; PAVLIDIS, N.; PECTASIDES, D.; PAPAGEORGIOU, E.; DIMOPOULOS, M. Multifocal Extranodal Non-Hodgkin Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 37 Cases in Greece, a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. **The Oncologist**, **10**: 734-8, 2005.

ENRIQUE, A.; QUESADA, J.L.; LORENTE, J.; LÓPEZ, D. Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in ENT. **Acta Otorrinolaringol. Esp.**, **55** : 387-89, 2004.

EOM, D.W. ; HUH, J.R. ; KANG, Y.K. ; LEE, Y.S. ; YU, E. Clinicopathological features of eight Korean cases of primary hepatic lymphoma. **Pathol. Int.**, **54**: 830-6, 2004.

ERLEMANN, R.; SCHMITZ, A.; STROEKEN, M.; UBRIG VON BARANY, R.; GERHARZ, J. Extranodal lymphomas infradiaphragmal. **Radiologe**, **42**: 971-87, 2002.

FALINI, B.; PILERI, S.; ZINZANI, P.L.; CARBONE, A. ; ZAGONEL, V. ; WOLFPEETERS, C. ; VERHOEF, G.; MENESTRINA, F.; TODESCHINI, G.; PAULLI, M.; LAZZARINO, M.; GIARDINI, R.; AIELLO, A.; FOSS, H.; ARAUJO, I.; FIZZOTTI, M.; PELICCI, P.; FLENGHI, L.; MARTELLI, M.F.; SANTUCCI, A. ALK⁺ Lymphoma: Clinico-Pathological Findings and Outcome. **Blood**, **93**: 2697-706, 1999.

FARINHA, P.; GASCOYNE, R.D. Molecular Pathogenesis of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. **J. Clin. Oncol.**, **23**: 6370-8, 2005.

GASCOYNE, R.D. Molecular Pathogenesis of Mucosal-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. **Leuk. Lymphoma**, **44**: 13-20, 2003.

GIRARDI, M.; HEALD, P.W.; WILSON, L.D. The Pathogenesis of Mycosis Fungoides. **N. Engl. J. Med.**, **350**: 1978-88, 2004.

GISSELBRECHT, C.; GAULARD, P.; LEPAGE, E.; COIFFIER, B. ; BRIÈRE, J. ; HAIOUN, C. ; CAZALS-HATEM, D. ; BOSLY, A. ; XERRI, L. ; TILLY, H.; BERGER, F.; BOUHABDALLAH, R.; DIEBOLD, J. Prognostic Significance of T-Cell Phenotype in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas. **Blood**, **92**: 76-82, 1998.

GOSPODAROWICZ, M.K.; SUTCLIFFE, S.B. The Extranodal Lymphomas. **Semin. Radiat. Oncol.**, **5**: 281-300, 1995.

GRIBBEN, J.G.; LA CASCE, A.S. Clinical Manifestations, Staging, and Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma. In: HOFFMAN, R.; BENZ, E.J.; SHATTIL, S.J.; FURIE, B.; COHEN, H.J.; SILBERSTEIN, L.E.; MCGLAVE, P. (Eds.). **Hematology Basic Principles and Practice**. 4 th edition. Elsevier: Churchill Livingstone, 2005, cap. 77, p. 1397-419.

HALLACK NETO, A.E.; PEREIRA, J.; DORLHIAC-LLACER, P.; BEITLER, B.; CHAMONE, D.A.F. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, **27**: 27-30, 2005.

HARALAMBIEVA, E.; BOERMA, E.; IMHOFF, G.W.; ROSATI, S.; SCHUURING, E.; MÜLLER-HERMELINK, H.K.; KLUIN, P.M.; OTT, G. Clinical,

Immunophenotypic, and Genetic Analysis of Adult Lymphomas With Morphologic Features of Burkitt Lymphoma. **Am. J. Surg. Pathol.**, **29**: 1086-94, 2005.

HE, Y.F.; LI, Y.H.; HUANG, H.Q.; XIA, Z.J.; SUN, X.F.; LIN, T.Y.; YUAN, Z.Y.; LI, Z.M.; WANG, F.H.; WANG, S.S.; JIANG, W.Q. Clinical analysis of 59 cases of primary gastric non-Hodgkin's lymphoma. **Ai Zheng**, **24**: 475-7, 2005.

IBRAHIM, E.M.; EZZAT, A.A.; EL-WESHI, A.N.; MARTIN, J.M.; KHAFAGA, Y.M.; AL RABIH, W.; AJARIM, D.S.; AL-FOUDEH, M.O.; ZUCCA, E. Primary intestinal diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: clinical features, management, and prognosis of 66 patients. **Ann. Oncol.**, **12**: 53-8, 2001.

Instituto Nacional do Câncer – INCA. Ministério da Saúde, Brasil. **Distribuição das taxas de incidência de Linfoma não-Hodgkin (C82-C85, C96), ajustadas por idade, segundo o RCBP e período de referência dos dados.** Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/regpop/2003/localizacoes.asp?ID=8>>. Acesso em 24/01/2006.

JAFFE, E.S.; HARRIS, N.L.; STEIN, H. (Eds.). **Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.** Lyon: IARC Press / World Health Organization, 2001.

JAFFE, E.S.; PITTALUGA, S. The pathologic basis for the classification of non-Hodgkin's lymphomas. In: HOFFMAN, R.; BENZ, E.J.; SHATTIL, S.J.; FURIE,

B.; COHEN, H.J.; SILBERSTEIN, L.E.; MCGLAVE, P. (Eds.). **Hematology Basic Principles and Practice**. 4 th edition. Elsevier: Churchill Livingstone, 2005, cap. 76, p. 1379-96.

JEE, S.R.; SEOL, S.Y. Low-grade Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma of Stomach. **Korean J. Gastroenterol.**, **45**: 312-20, 2005.

KOCH, P.; DEL VALLE, F.; BERDEL, W.E.; WILLICH, N.A.; REERS, B.; HIDDEMANN, W.; GROTHAUS-PINKE, B.; REINARTZ, G.; BROCHMANN, J.; TEMMESFELD, A.; SCHMITZ, R.; RÜBE, C.; PROBST, A.; JAENKE, G.; BODENSTEIN, H.; JUNKER, A.; POTT, C.; SCHULTZE, J.; HEINECKE, A.; PARWARESCH, R.; TIEMANN, M. 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.

KROL, A.; LE CESSIE, S.; SNIJDER, S.; KLUIN-NELEMANS, J.C.; KLUIN, P.M.; NOORDIJK, E.M. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. **Ann. Oncol.**, **14**:131-9, 2003.

LECUIT, M.; ABACHIN, E.; MARTIN, A.; POYART, C.; POCHART, P.; SUAREZ, F.; BENGOUFA, D.; FEUILLARD, J.; LAVERGNE, A.; GORDON, J.I.; BERCHE, P.; GUILLEVIN, L.; LORTHOLARY, O. Immunoproliferative

Small Intestinal Disease Associated with *Campylobacter jejuni*. **N. Engl. J. Med.**, **350**: 239-48, 2004.

LÓPEZ-GUILLERMO, A.; COLOMO, L.; JIMÉNEZ, M.; BOSCH, F.; VILLAMOR, N.; ARENILLAS, L.; MUNTAÑOLA, A.; MONTOTO, S.; GINÉ, E.; COLOMER, D.; BEÀ, S.; CAMPO, E.; MONTSERRAT, E. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical and Biological Characterization and Outcome According to the Nodal or Extranodal Primary Origin. **J. Clin. Oncol.**, **23**: 2797-804, 2005.

MESQUITA, R.A. **Linfomas da Boca: reclassificação e caracterização das células dendríticas**. 190 f. 2002. Tese (Doutorado em Odontologia, área de concentração em Patologia Bucal) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

METSER, U.; GOOR, O.; LERMAN, H.; NAPARSTEK, E.; EVEN-SAPIR, E. PET-CT of Extranodal Lymphoma. **AJR.**, **182**: 1579-86, 2004.

MOLLER, M.B.; PEDERSEN, N.T.; CHRISTENSEN, B.E. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation – a population-based study of 1575 cases. **Br. J. Haematol.**, **124**: 151-9, 2004.

MÜLLER, A.; IHORST, G.; MERTELSMANN, R.; ENGELHARDT, M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. **Ann. Hematol.**, **84**: 1-12, 2005.

NAKAMURA, S.; MATSUMOTO, T.; IIDA, M.; YAO, T.; TSUNEYOSHI, M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. **Cancer**, **97**: 2462-73, 2003.

NAVARRO, W.H.; KAPLAN, L.D. AIDS-related lymphoproliferative disease. **Blood**, **107**: 13-20, 2006.

NOY, A.; YAHALOM, J.; ZARETSKY, L.; BRETT, I.; ZELENETZ, A.D. Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Detected by Clonotypic Polymerase Chain Reaction Despite Continuous Pathologic Remission Induced by Involved-Field Radiotherapy. **J. Clin. Oncol.**, **23**: 3768-72, 2005.

OGUCHI, M.; GOMI, K.; SHIKAMA, N. Non-Hodgkin's lymphoma. **Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi**, **62**:206-14, 2002.

OLIVEIRA, M.F.S.P.; BRITES, C.; FERRAZ, N.; MAGALHÃES, P.; ALMEIDA, F.; BITTENCOURT, A.L. Infective Dermatitis Associated with the Human T Cell Lymphotropic Virus Type I in Salvador, Bahia, Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, **40**: 90-6; 2005.

OPREA, C.; CAINAP, C.; AZOULAY, R.; ASSAF, E.; JABBOUR, E.; KOSCIELNY, S.; LAPUSAN, S.; VANEL, D.; BOSQ, J.; RIBRAG, V. Primary diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma of the paranasal sinuses: a report of 14 cases. **Br. J. Haematol.**, **131**: 468-71, 2005.

PAREKH, S.; RATECH, H.; SPARANO, J.A. Human immunodeficiency virus-associated lymphoma. **Clin. Adv. Hematol. Oncol.**, 1: 295-301, 2003.

PORTUGAL, T.G.A. **Estudo comparativo entre linfomas não-Hodgkin em indivíduos HIV-positivos e HIV-negativos em Salvador, Bahia. Associação com o vírus Epstein-Barr e classificação segundo a OMS-2001.** 120 f. 2004. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

RADERER, M.; PUSPOK, A.; BIRKNER, T.; STREUBEL, B.; CHOTT, A. Primary gastric mantle cell lymphoma in a patient with long standing history of Crohn's disease. **Leuk. Lymphoma**, 45: 1459-62, 2004.

RIZVI, M.A.; EVENS, A.M.; TALLMAN, M.S.; NELSON, B.P.; ROSEN, S.T. T-cell non-Hodgkin lymphoma. **Blood**, 107: 1255-64, 2006.

ROSENBERG, S. Validity of the Ann Arbor Staging Classification for the non-Hodgkin's Lymphomas. **Cancer Treat. Rep.**, 61:1023-7, 1977.

SHIPP, M. A et al. The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **N. Engl. J. Med.**, 329: 987-94, 1993.

SOARES, F.A. Classificação Morfológica e Aspectos Histológicos Principais dos Linfomas Não-Hodgkin. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R.

(Eds.). **Hematologia Fundamentos e Prática**. Editora Atheneu, 2001, cap. 57, p. 628-43.

SPARANO, J.A. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma. **Eur. J. Cancer**, **37**: 1296-305, 2001.

SPECTRE, G.; GURAL, A.; AMIR, G.; LOSSOS, A.; SIEGAL, T.; PALTIEL, O. Central nervous system involvement in indolent lymphomas. **Ann. Oncol.**, **16**: 450-4, 2005.

SUZUKI, H.; OYAMA, A. Characteristics of B-cell lymphoma in Japan. **Rinsho Ketsueki**, **31**: 534-40, 1990.

TAN, L.H.C. Lymphomas Involving Waldeyer's Ring: Placement, Paradigms, Peculiarities, Pitfalls, Patterns and Postulates. **Ann. Acad. Med. Singapore**, **33**: 15-26, 2004.

THOMÉ, J.A.; FETT-CONTE, A.C.; CORDEIRO, J.A. Avaliação morfológica e imuno-histoquímica de linfomas gástricos primários. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, **41**: 117-24, 2005.

UEDA, T.; TSUTANI, H. Primary extranodal malignant lymphoma. **Nippon Rinsho**, **58**: 673-6, 2000.

VAN DER WAAL, R.I.F.; HUIJGENS, P.C.; VAN DER VALK, P.; VAN DER WAAL, I. Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index. **Int. J. Maxillofac. Sur.**, **34**: 391-5, 2005.

VEGA, F.; LIN, P.; MEDEIROS, L.J. Extranodal lymphomas of the head and neck. **Ann. Diagn. Pathol.**, **9**: 340-50, 2005.

VINNICOMBE, S.J.; REZNEK, R.H. Extranodal manifestations of lymphoma. **Imaging**, **11**: 240-68, 1999.

WILLEMZE, R.; JAFFE, E.S.; BURG, G.; CERRONI, L.; BERTI, E.; SWERDLOW, S.H.; RALFKIAER, E.; CHIMENTI, S.; DIAZ-PEREZ, J.L.; DUNCAN, L.M.; GRANGE, F.; HARRIS, N.L.; KEMPF, W.; KERL, H.; KURRER, M.; KNOBLER, R.; PIMPINELLI, N.; SANDER, C.; SANTUCCI, M.; STERRY, W.; VERMEER, M.H.; WECHSLER, J.; WHITTAKER, S.; MEIJER, C.J.L.M. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. **Blood**, **105**: 3768-85, 2005.

WOTHERSPOON, A.C. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. **Annu. Rev. Med.**, **49**: 289-99, 1998.

WOTHERSPOON, A.C.; DOGAN, A.; DU, M.Q. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. **Curr. Opin. Hematol.**, **9**: 50-5, 2002.

ZUCCA, E.; ROGGERO, E.; BERTONI, F.; CAVALLI, F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. **Ann. Oncol.**, **8**:727-37, 1997.

ZUCCA, E.; ROGGERO, E.; BERTONI, F.; CONCONI A.; CAVALLI, F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. **Ann. Oncol.**, **10**:1023-33, 1999.

ZUCCA, E.; BERTONI, F.; CAVALLI, F. Pathogenesis and treatment of extranodal lymphomas: the fascinating model of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. **Haematologica**, **88**: 841-4, 2003 (a).

ZUCCA, E.; CONCONI, A.; PEDRINIS, E.; CORTELAZZO, S.; MOTTA, T.; GOSPODAROWICZ, M.K.; PATTERSON, B.J.; FERRENI, A.J.M.; PONZONI, M.; DEVIZZI, L.; GIARDINI, R.; PINOTTI, G.; CAPELLA, C.; ZINZANI, P. L.; PILERI, S.; LÓPEZ-GUILLERMO, A.; CAMPO, E.; AMBROSETTI, A.; BALDINI, L.; CAVALLI, F. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. **Blood**, **101**: 2489-95, 2003 (b).

ANEXO I

FICHA DE INQUÉRITO CLÍNICO

Nº _____

Dados do paciente

Iniciais: Idade (diagnóstico Inicial): Registro:

Nome completo:

Sexo: Data do diagnóstico Inicial:

Nº. biópsia: Nº. IHQ:

Diagnóstico anátomo-patológico:

Diagnóstico após IHQ:

Dados da doença

Local da 1ª manifestação: Tamanho:

Estadio:

Outras cadeias acometidas:

Acomete sítio extranodal?

Nº de sítios: Local: Tamanho:

Acomete medula óssea?

Sintomas?

Estado geral:

Parâmetros laboratoriais:

Ht: Hb: Leuco: Linf:

LDH: Alb: Outros:

Outros exames:

Rx:

TC:

US:

Tratamento:

Radioterapia: Início-

Fim-

Quimioterapia: Início-

Fim-

Cirurgia:

Evolução: Remissão?

Parcial ou completa?

Resistência ao tratamento?

Recidiva?

Quando?

Última consulta:

Estado Atual

Vivo com remissão completa () Vivo com doença ()

Óbito: Devido à doença () Outra causa () Qual?

Data do óbito:

OBSERVAÇÕES

ANEXO II**IMUNO-HISTOQUÍMICA PELO MÉTODO STREPTOAVIDINA-BIOTINA-
PEROXIDASE**

1. Cortar e colocar as secções em lâminas preparadas (estufa por 24 horas a 40°C antes de começar a reação).
2. Colocar as lâminas em estufa por 01 hora a 60°C (antes do início da reação).
3. Desparafinizar as secções (xilol 2x/5 minutos cada), desidratar em álcool absoluto (2x/5 minutos cada) e hidratar com água destilada. Passar para cubeta com PBS.
4. Recuperação antigênica – Diluir o tampão citrato (1:10), colocar para ferver na panela de pressão. Quando entrar em ebulição, mergulhar as lâminas (em cubeta apropriada) e fechar a panela. Deixar por 05 minutos. As lâminas também podem ser incubadas em tampão citrato pré-aquecido em banho-maria a 90°C por 40 minutos.
5. Colocar em uma cubeta com PBS.
6. Incubar as secções com anticorpo primário (cada anticorpo apresenta diluição previamente padronizada) por 40 minutos a 30°C.

7. Lavar as secções em PBS (2x).
8. Incubar as secções com anticorpo secundário (para anticorpos monoclonais: Rabbit anti-mouse biotilado; para anticorpos policlonais: Swine anti-rabbit biotilado), por 30 minutos a 30°C.
9. Lavar as secções em PBS (2x).
10. Aplicar o complexo streptoavidina-biotina-peroxidase previamente diluído e incubar por 30 minutos a 30°C.
11. Lavar as secções em PBS (2x).
12. Diluir o cromógeno (DAB 1 gota/1 ml de tampão), incubar por cerca de 05 minutos até corar de castanho.
13. Lavar as secções em PBS e em água corrente.
14. Contra corar com hematoxilina (1-3 minutos), desidratar em álcool (2x), clarificar com xilol (2x), deixar no xilol até montar.
15. Montar as lâminas com bálsamo do Canadá (bálsamo na lamínula – sobrepõe a lâmina – mergulha no xilol e limpa com papel cuidadosamente).

ANEXO III**ESCALA DE PERFORMANCE STATUS (ECOG)**

- 0 Assintomático, atividades normais;
- 1 Totalmente deambulatório, sintomático, capaz de realizar atividades da vida cotidiana;
- 2 Sintomático, levanta-se, fica na cama menos de 50% do tempo;
- 3 Sintomático, capaz de cuidar de si de forma limitada apenas, fica na cama mais de 50% do tempo;
- 4 Completamente incapaz, não consegue cuidar de si mesmo de maneira alguma, deitado 100% do tempo;
- 5 Morte.

Fonte: adaptado de CHU & DEVITA (2001).