

RELATO DE CASO: LINFOMA NÃO-HODGKIN

CASE REPORT: NON-HODGKIN LYMPHOMA

DAYANE ADENIR SSHIZUKO TAKATA RIBEIRO¹, HÉLCIO KAZUHIRO WATANABE²

1. Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Ingá; 2. Médico, Cirurgião e Preceptor do Ensino dos Acadêmicos da HONPAR – Hospital Norte Paranaense.

* HONPAR – Hospital Norte Paranaense – PR 218, Km 01, Jardim Universitário, Arapongas, Paraná, Brasil. CEP: 86702-670.
biblioteca@honpar.com.br

Recebido em 05/07/2016. Aceito para publicação em 12/08/2016

RESUMO

O presente caso aborda os linfomas não-Hodgkin, características histológicas e epidemiológicas em relação a patogênese, manifestações clínicas e prognóstico em que 40% dos casos são extralinfonodais, representados pelo linfoma MALT e linfoma difuso de grandes células B. Acometem, em sua maioria, o trato gastrointestinal e está altamente associado a presença da *H. pylori* que pode ser identificada por meio de biópsia da mucosa gástrica obtida através de endoscopia digestiva alta. Este relato de caso trata-se de um paciente de 78 anos de idade admitido com astenia, dispneia, palidez e anemia crônica submetido a gastrectomia total.

PALAVRAS-CHAVE: Linfoma não-Hodgkin, Linfoma MALT gástrico, *Helicobacter pylori*, Endoscopia digestiva alta, Terapia combinada.

ABSTRACT

The present case relates to Non-Hodgkin Lymphomas, histological and epidemiological characteristics related with pathogenesis, clinical manifestations and prognosis which 40% of the cases are extra-nodal, represented by MALT Lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. These tumours are mostly located in the gastrointestinal tract and are highly associated to the presence of *H. Pylori* in the stomach, which can be identified through upper gastrointestinal endoscopy with gastric mucosa biopsy. This case-report refers to a 78 years-old patient with symptoms of asthenia, dyspnea, pallor and anemia of chronic disease which was submitted to total gastrectomy.

KEYWORDS: non-Hodgkin lymphoma, gastric MALT lymphoma, *Helicobacter pylori*, upper digestive endoscopy, combined modality therapy.

1. INTRODUÇÃO

Linfomas são transformações neoplásicas de células linfoides normais localizados predominantemente em tecidos linfoides. São morfológicamente divididos em linfomas de Hodgkin (LH) e não-Hodgkin (LNH). Os linfomas não-Hodgkin compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias malignas linfocitárias cuja

incidência vem aumentando nas últimas décadas podendo ser parcialmente explicado pela maior incidência de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e pela exposição a fatores ambientais. No entanto, a maioria dos casos não possuem etiologia definida, mas acredita-se que fatores ambientais, ocupacionais, hereditários e dietéticos possam estar envolvidos. É sabido que o envolvimento extralinfonodal é bastante frequente e corresponde a 40% dos casos, sendo o trato gastrointestinal (TGI) o local mais comumente atingido, seguido pela pele e sistema nervoso central (SNC) sendo o estômago o órgão mais acometido, responsável por 60% dos casos, mesmo não possuindo tecido linfoide fisiológico. Os linfomas gástricos têm uma distribuição mundial, em que as áreas de maior incidência estão relacionadas as altas taxas de infecção por *Helicobacter pylori* (HP), como no norte da Itália, considerada uma das primeiras evidências epidemiológicas de causalidade na etiopatogênese deste linfoma^{1,2,3}.

2. RELATO DE CASO

O presente caso trata-se de um paciente do sexo masculino, 78 anos, relatando queixa de astenia associada a dispneia e palidez. Possui história pregressa de hipertensão, diabetes mellitus e câncer de bexiga. Em uso de monocordil, metformina e sotalolol. Ao exame físico, apresenta-se em bom estado geral, afebril, acianótico, hipocorado ++ (4+), eupnéico, sem alterações ao exame cardiopulmonar. Para investigação, foi solicitado endoscopia digestiva alta (EDA) que indicou lesão ulcerada infiltrativa em corpo gástrico e lesão elevada em antro gástrico sugerindo pâncreas ectópico e foram coletadas amostras para biópsias.

Os resultados dos exames laboratoriais de entrada demonstraram anemia crônica com melhora após transfusão com valores de hemácias 2,11 milhões/ml (4.500-6.500), hemoglobina 4,60 g/dl (13,5-18g/dl), hematócrito 14% (40-54%), VCM 66,4% (81-97%), HCM 21,8 (25-32), CHCM 32,9 (30-36), RDW 15,5% (10-15%), anisocitose ++/3+, leucócitos 4.200/mm³

(5.000-10.000/mm³),e plaquetas 180.000/mm³ (150.000-450.000/mm³), creatinina 1,8mg/dl (até 1,30 mg/dl), glicose 166mg/dl (60-99mg/dl), potássio 5,1 mmol/L (3,5-5,5mmol/L), sódio 137mmol/L (135-145mmol/L), uréia 111mg/dl (10-43mg/dl), Fe 129,2 (65-175mcg/dl), transferrina total 383mcg/dl (200-300mcg/dl).

Indicado, então, cirurgia para contenção da hemorragia.

Foi realizado incisão mediana supra umbilical e gastrectomia total com omentectomia, linfadenectomia e esplenectomia com anastomose em Y de Roux.

O paciente teve boa evolução no pós-operatório, quando no terceiro pós-operatório apresentou um quadro de TEP, sendo encaminhado para UTI evoluindo para óbito após alguns dias.

Resultados das biópsias demonstraram:

EDA

Análise de corpo e antro

I- Biópsia de mucosa gástrica com gastrite crônica discreta.

Pesquisa de “*Helicobacter pylori*” positiva.

Hiperplasia linfoide reacional intensa.

Metaplasia intestinal focal

II- Biópsia de mucosa gástrica com gastrite crônica em atividade.

Pesquisa de “*Helicobacter pylori*” positiva.

Úlcera ativa com exudato.

Tecido ectópico não representado.

Metaplasia intestinal ausente.

Material obtido de gastrectomia + linfadenectomia

Produto de gastrectomia total:

I- Lesão ulcerada (4/3 cm)

Áreas adjacentes infiltradas (10/5cm)

Linfoma não Hodgkin, nodular.

II- Tumor polipóide (5/2,5cm). Linfoma não-Hodgkin, nodular.

III- Margens

IV- Linfonodos com Linfoma não-Hodgkin.

V- Baços acessórios.

VI- Epiplectomia

3. DISCUSSÃO

Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de neoplasias do tecido linfoide com diferentes características histológicas e epidemiológicas em relação a patogênese, manifestações clínicas e prognóstico. São formados por populações monomorfais de células derivadas de linfócitos ou seus precursores, sendo as diferenças entre os tipos histológicos bastante sutis. Os linfomas de alto grau são responsáveis por cerca de 50% de todos os casos de LNH e globam o

linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, linfoma folicular pouco diferenciado, linfoma de células do manto, linfoma de células T periférico e linfoma de grandes células anaplásico¹.

A incidência aumenta conforme a idade, especialmente após os 40 anos, sendo mais comum em caucasianos e no sexo masculino. É considerado a quarta neoplasia mais incidente nos Estados Unidos, excluindo o câncer de pele não melanoma. Ainda é a nona causa de morte por câncer no sexo masculino e a sétima no sexo feminino, envolvido em 5% das mortes por câncer. No Brasil, é a quinta neoplasia mais comum, e representa 5500casos/ano^{2,3}.

O adenocarcinoma ainda é o tumor mais comum. Os linfomas extralinfonodais são definidos como tecido de origem linfoide não encapsulado e podem ser originados da disseminação de um linfoma nodal, por isso, de difícil diferenciação na prática clínica. Em torno de 40% dos casos de LNH são extralinfonodais sendo o TGI o local mais comumente envolvido, em que o linfoma MALT e o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) representam essa categoria. Outros locais que podem ser encontrados incluem duodeno (20% dos casos), válvula ileocecal (10%) e cólon (menos de 10%)³.

No início dos anos 80 que Isaacson e Wright sugeriram o termo linfoma MALT a partir de observações de semelhanças histológicas e imunohistoquímica entre o linfoma do mediterrâneo e o envolvimento primário do estômago por linfoma, sugerindo na ocasião uma histogênese distinta da dos linfomas linfonodais. Posteriormente, esse conceito de linfoma MALT incluiu também casos de linfoma de outros sítios extralinfonodais, como glândula salivar, tireoide e pulmão e, desde então, o termo linfoma MALT tem sido amplamente utilizado para caracterizar este tipo de linfoma. Os linfomas MALT foram reconhecidos como entidade própria na classificação Real e, atualmente, na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) como linfoma da zona marginal extralinfonodal do tecido linfoide associado a mucosa^{4,5,6}.

Como não existe tecido linfoide no estômago normal, a associação entre o MALT gástrico e HP foi identificada há quase vinte anos atrás, ao ser constatado que a infecção crônica por esta bactéria estava relacionada com aparecimento de MALT no estômago^{5,6}.

Por conta de grande parte da população mundial infectada pela bactéria, mas somente uma pequena parte desenvolvendo linfoma MALT, um dos desafios atuais é tentar identificar os fatores relacionados à bactéria ou ao hospedeiro, associados ao desenvolvimento dessa doença⁶.

Atualmente, embora a grande maioria das infecções gástricas sejam causadas pela HP, pequena porcentagem dos casos tem sido atribuída à infecção por *H. heilmannii*, bactéria comumente encontrada em animais. Apesar de

causar gastrite menos intensa do que a HP, um estudo com 202 indivíduos infectados por *H. heilmannii* constatou maior incidência de linfoma MALT entre indivíduos infectados pelo *H. heilmannii* do que pela HP. Modelos animais demonstraram desenvolvimento de linfoma MALT histológico (lesão linfoepitelial) e clinicamente semelhante ao observado nos seres humanos, demonstrando ser possível que a infecção por *H. heilmannii* também seja uma causa de linfoma MALT⁶.

É sabido que mais de dois terços dos pacientes irão apresentar linfadenopatia e sintomas como febre, sudorese noturna e emagrecimento em cerca de 40%, fato que sugere uma doença agressiva. Em média 20% dos pacientes têm massa mediastinal e 3% a 8% podem cursar com síndrome de veia cava superior. A medula óssea (MO) está infiltrada em 30% a 50% dos pacientes, geralmente nos linfomas indolentes. O LNH pode apresentar-se como neoplasias pouco diferenciadas de sítio primário desconhecido, representando até 65% destes casos. Existem pacientes que abrem o quadro a partir de emergências oncológicas, incluindo síndrome de lise tumoral, síndrome de compressão medular e hipercalcemia. Estas alterações podem ser fatais e devem ser prontamente reconhecidas e tratadas⁷.

Os principais sintomas são queixas dispépticas inespecíficas, sendo a dor epigástrica o principal achado em mais de 70% dos casos. Outros sintomas como inapetência, náuseas, vômitos, hematêmese e melena podem estar presentes em 50% dos pacientes, além da febre, sudorese noturna e emagrecimento. A elevação do nível de desidrogenase láctica (DHL) e o aumento de $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2$ M) ocorrem em menos de 10% dos LNH gástricos, sendo que, no linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B (LDGCB), podem estar presentes em até 30% dos casos⁸.

O diagnóstico e o diagnóstico diferencial são obtidos através de endoscopia digestiva alta tendo como achados lesões ulceradas, gastrite eritematosa, erosões e pólipos, sendo o antro gástrico a região mais envolvida. O acometimento do estômago pode ser multifocal, sendo a presença de grandes massas tumorais raras, representando os casos de linfoma de alto grau. Como não existe um padrão endoscópico típico de acometimento por LNH gástrico, o diagnóstico inicial pode variar de gastrite a carcinoma, porém não é raro que o linfoma indolente tenha um aspecto endoscópico de lesão ulcerosa benigna e que o linfoma de alto grau tenha um aspecto "maligno", tipo carcinomatoso⁸.

A importância da EDA consiste no fato de a incidência de linfomas gástricos primários estar intimamente ligada com a taxa de infecção por *Helicobacter pylori*, transmitida via fecal-oral e oral-oral geralmente durante a infância, inclusive dentro da própria família. É uma bactéria gram-negativa, espiralada e flagelada, que habita a superfície do epitélio da mucosa gástrica abaixo de uma

camada de muco, sendo a maioria localizada na região pré-pilórica do estômago. A sobrevivência destas bactérias no meio ácido do estômago é facilitada pela presença de urease, enzima que catalisa a degradação da uréia com formação de íons amônio. Além de produzir urease, a *H. pylori* dispõe de um fator de virulência (CagA) capaz de modificar as junções apicais e alterar a polaridade celular da mucosa gástrica. Estima-se que um valor superior a 50% da população mundial esteja infectado por *H. pylori* e tem o ser humano como seu reservatório. Portanto, infecção por *H. pylori* não é sinônimo de doença. Na grande maioria dos casos o microrganismo comporta-se como um comensal, e não como um patógeno sendo que apenas 10-20% dos portadores irão desenvolver doenças sendo a principal doença a gastrite, que se caracteriza por inflamação da mucosa gástrica que uma vez persistente associa-se ao desenvolvimento de outras patologias como: úlcera duodenal, úlcera gástrica, carcinoma gástrico e linfoma MALT gástrico⁹.

Existem 3 fenótipos diferentes associados a *H. pylori*. O mais prevalente é o primeiro fenótipo que, inicialmente não leva a complicações graves. O fenótipo de úlcera duodenal pode ocorrer em 15% das pessoas infectadas sendo caracterizado por lesões inflamatórias na região antral do estômago, juntamente com o aumento da gastrina e secreção ácida. Os indivíduos com este tipo de perturbações têm úlceras duodenais e/ou úlceras da região antral do estômago. O mais grave é o fenótipo do adenocarcinoma gástrico caracterizada por atrofia da mucosa com a concomitante diminuição da secreção de ácido clorídrico. Cerca de 1% dos indivíduos infectados possuem aumento significativo do risco de adenocarcinoma gástrico. Importante salientar que os fenótipos de úlcera duodenal e adenocarcinoma gástrico são mutuamente exclusivos, o que quer dizer que um indivíduo com uma úlcera duodenal nunca desenvolverá um adenocarcinoma gástrico. Este aparente paradoxo é explicado por interações complexas entre as bactérias e os antecedentes genéticos dos hospedeiros^{10,11}.

Neste sentido, a EDA é capaz de identificar a presença de infecção *H. pylori* não só de região pré-pilórica como de fundo gástrico a fim de aumentar a sensibilidade do teste principalmente nos casos tratados com inibidores de bomba de prótons (IBP). A presença do micro-organismo é identificada através da biópsia da mucosa gástrica de fragmento embebido em solução de ureia que será convertido em amônia com alteração da cor e aumento do PH quando positivo. Antes da realização do exame recomenda-se a interrupção do uso de IBP, antagonista de receptor H2 e antimicrobianos para redução do número de falsos negativos. Outra opção diagnóstica envolve a histologia com uso corante de hematoxilina e eosina ou Giemsa. Embora a cultura seja possível, acredita-se que não seja um método sensível^{12,13}.

Assim, tendo como base a revisão de literatura e o caso clínico apresentado é possível observar a função da EDA na identificação de processos inflamatórios como a gastrite, identificada no caso em questão como gastrite crônica discreta em corpo gástrico (pequena curvatura) e pesquisa de HP positiva, que podem justificar a metaplasia intestinal focal e a hiperplasia linfoide reacional intensa. Em região de antro (grande curvatura), a presença de gastrite crônica em atividade, com positividade para HP, também pode explicar a presença de úlcera ativa com exsudato baseando-se na associação do HP com gastrites, úlceras, adenocarcinomas e linfomas. Dessa forma, a EDA é essencial para identificação do HP e sua erradicação principalmente para evitar a transformação epitelial para o linfoma não-Hodgkin identificado na biópsia do produto da gastrectomia, além de permitir avaliação da resposta a terapêutica. Como o tumor gástrico é tipicamente assintomático e a maioria dos pacientes quando diagnosticados encontram-se em estágio avançado, a identificação de metaplasia, atrofia gástrica, adenoma e até anemia perniciosa podem ser tidos como precursores^{14,15}.

Entretanto, nem sempre o diagnóstico pelo patologista é simples, existe um espectro contínuo de lesões durante a transição da gastrite associado ao HP e linfoma MALT de baixo grau que podem confundir os casos *borderline* e gastrite folicular sendo difícil a diferenciação baseada nas características histológicas em que mesmo assim a remoção completa do tumor gástrico é a única chance de cura, seja por meio da ressecção via endoscópica de lesões menores de 2 cm ou cirurgia convencional^{15,16,17}.

Por exemplo, linfoma MALT gástrico, de baixo grau é frequentemente multifocal podendo estar presente ao mesmo tempo na mucosa gástrica e intestinal¹⁵. Focos linfomatosos microscópicos podem estar presentes, no estômago, em locais distantes do tumor principal e podem explicar as recidivas frequentes no coto gástrico após cirurgia excisional. Mas, normalmente os linfomas MALT metastatizam para outros locais onde é típica a ocorrência de MALT. O linfoma MALT gástrico tem tendência a metastatizar para o intestino delgado, glândulas salivares e pulmão¹⁸.

A partir disso, a primeira etapa do estadiamento deve ser caracterizada por endoscopia gastroduodenal associado a múltiplas biópsias de diferentes focos da mucosa gástrica em antro e corpo e de todos locais considerados anormais ou suspeitos além de hemograma completo, função renal e hepática, desidrogenase láctica (LDH), beta-2 microglobulina, cálcio, ácido úrico, eletroforese de proteínas, sorologias virais, tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve, e biópsia de medula óssea (BMO). Pacientes com doença muito agressiva, sorologia positiva para HIV, envolvimento da medula óssea, seio paranasal ou mais de um sítio de doença extranodal possui risco de atingir o

sistema nervoso central, devendo ser solicitado ressonância nuclear magnética do crânio e análise citológica do líquido cefalorraquidiano⁷.

O sistema de estadiamento de *Ann Arbor* foi desenvolvido em 1971 para o LH. É capaz de identificar os locais de envolvimento anatômico por linfoma e divide os pacientes em quatro categorias, baseado na extensão de disseminação da doença. Apesar do LNH ter características de disseminação diferentes do LH, com envolvimento frequente de sítios extranodais e crescimento linfático sem contiguidade, o sistema de *Ann Arbor* modificado por Costwold permanece como método de escolha também no estadiamento do LNH⁷.

Ainda é preciso realizar exame das vias aéreas superiores. A presença de infecção ativa por *H. pylori* deve ser sempre excluída por histologia sendo obrigatórios estudos sorológicos quando os resultados da histologia se apresentam negativos. Indica-se também repetição da biópsia endoscópica nos casos em que a histologia mostra infiltrados linfoides atípicos na presença de *H. pylori*¹⁹.

A ecografia endoscópica pode ser útil para determinar a profundidade de infiltração e a presença de gânglios linfáticos perigástricos. Geralmente, quanto maior a infiltração mural, maior o risco de haver envolvimento dos gânglios linfáticos e menor a taxa de regressão do linfoma ao se usar apenas antibioticoterapia¹⁹.

Embora a disseminação sistêmica não seja comum e a doença se restrinja ao estômago por um longo período, mesmo durante todo o curso da doença, deve-se pesquisar exaustivamente (incluindo a medula óssea) de modo a excluir a possibilidade de metastatização, pois de fato, o prognóstico piora com o agravar do estágio da doença²⁰.

Os principais diagnósticos diferenciais de linfomas MALT são outros linfomas B de células pequenas, principalmente os linfomas da zona do manto (LZM) e o linfoma folicular (LF) e, embora a histologia seja semelhante, a imunohistoquímica com expressão de CD5 e de ciclina D1 é característica dos LZM, e a presença do antígeno CD10 está associada ao LF, que pode apresentar lesão linfoepitelial típica do linfoma MALT^{19,20}.

O tratamento do linfoma MALT está bem estabelecido como a erradicação da HP nos pacientes com doença localizada e comprometimento superficial da mucosa gástrica e nos casos de doença avançada devem ser tratados de forma parecida com outros linfomas nodais indolentes. Um estudo prospectivo com 95 portadores de linfoma MALT gástrico demonstrou 62% de remissão completa (RC) nos tratados com antibioticoterapia para HP, em que 45 apresentou resposta ao tratamento antibiótico de erradicação para HP influenciada pela presença de doença localmente avançada (infiltração de camadas mais profundas do estômago), em grandes tumores com massas tipo bulky e em casos de linfoma com aumento em áreas de grandes células. Embora a

relevância clínica do grau histológico tenha sido demonstrada em trabalhos separando os pacientes em quatro grupos distintos de acordo com os achados histológicos, nos quais a presença de áreas de grandes células em linfoma MALT tiveram impacto negativo na sobrevida global (SG), comparando-se aos casos sem essas áreas, a pouca reprodutibilidade desses critérios morfológicos os torna de valor questionável^{21,22}.

Quimioterapia

Casos de LDGCB embora se apresentem com estádios precoces ao diagnóstico, devem ser tratados com esquema poliquimioterápico, uma vez que com a radioterapia isolada, a recidiva sistêmica é 20% superior à combinação de quimioterapia e radioterapia. O clássico esquema CHOP deve ser usado, pois mesmo quando comparado a esquemas de 3ª geração, demonstrou superioridade em termos de custo e toxicidade, sem diferença estatisticamente significativa quanto a remissão completa, sobrevida livre da doença e sobrevida global. Atualmente, a associação do anticorpo monoclonal anti-CD20 ao esquema quimioterápico demonstrou aumento na SG dos pacientes com LDGCB²³.

Em estudo fase II, a eficácia do análogo de purina cladribina na dose de 0,12 mg/kg/d por cinco dias, por no máximo seis ciclos, foi testada em 25 pacientes, 19 portadores de LNH gástrico. Todos os pacientes responderam ao esquema, com 21 (84%) entrando em RC e quatro (16%) em RP. A taxa de RC para linfoma MALT gástrico foi de 100% versus 43% para outros LNH MALT extragástricos. O rituximabe foi testado em 34 pacientes com LNH MALT na dose de 375mg/m² por quatro semanas, 14 com linfoma gástrico; desses, quatro (29%) obtiveram RC^{24,25}.

Tratamento cirúrgico e radioterápico

Em estudo retrospectivo comparando pacientes submetidos apenas ao tratamento cirúrgico ou cirurgia combinada com outras terapêuticas (quimioterapia e radioterapia) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Outro estudo prospectivo de 208 pacientes submetidos à cirurgia ou tratamento conservador também não demonstrou superioridade nos resultados de pacientes tratados cirurgicamente. Em estudo prospectivo com 17 pacientes com linfoma gástrico MALT estádios I e II, sendo cinco pacientes com infecção prévia por HP com falha ao tratamento antibiótico, tratados com radioterapia exclusiva, a taxa de sobrevida livre de evento (SLE) foi de 100% após seguimento de 27 meses, com leves toxicidades agudas (náuseas e refluxo)^{26,27,28}.

Ainda, segundo Ruskoné-Fourmestreaux *et al.* (2001)²⁹, ao realizar utilizar tratamento anti-*H. pylori* em 44 pacientes foi possível observar que nos pacientes positivo para *H. pylori* houve remissão completa em 79% dos casos quando não associado a acometimento de linfonodos²⁹.

Seguimento

Não existem diretrizes para o seguimento de pacientes com linfoma gástrico³⁰.

4. CONCLUSÃO

O linfoma não-Hodgkin pode se manifestar de formas diferenciadas, por isso a importância do diagnóstico, da pesquisa de HP através da EDA, do estadiamento e índice prognóstico para estabelecer o tratamento mais adequado de forma individualizada para alcançar maiores taxas de sucesso terapêutico. A maior evolução no tratamento desses pacientes, desde o advento do esquema CHOP, foi a introdução do anticorpo monoclonal rituximab nos esquemas de poliquimioterapia. Para pacientes em estágio inicial e sem critérios de gravidade, o CHOP seguido de radioterapia de campo envolvido permanece como terapia padrão. Porém, para pacientes idosos, ou seja, com mais de 60 anos, candidatos ao tratamento curativo, oito ciclos de CHOP associado ao rituximab é o tratamento de escolha. Por outro lado, adultos com 60 ou menos anos de idade devem receber seis ciclos de CHOP associado ao rituximab, principalmente aqueles com IPI 0 ou 1. Pacientes considerados de alto risco para recidiva em SNC devem receber profilaxia com metotrexato intratecal.

REFERÊNCIAS

- [01] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink K, Varkiman J, *et al.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3835-49.
- [02] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1): 43-66.
- [03] Chiu BC, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4(3): 161-8.
- [04] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, *et al.* A revised European-American classification of lymphoidneoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84(5): 1361-92.
- [05] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *Pathology & Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* World Health Organization Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC Press). Lyon 2001.
- [06] Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in the antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? *J Clin Pathol* 1989; 42(12): 1269-71.
- [07] Fisher RI, Mauch PM, Harris NL, Friedberg JW. Non-Hodgkin's lymphoma. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 1957-7.

- [08] Rowland M, Daly L, Vaughan M, Higgins A, Bourke B, Drumm B. Age specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006; 130: 65-72.
- [09] Tan S, Tompkins LS, Amieva MR. *Helicobacter pylori* usurps cell polarity to turn the cell surface into a replicative niche. *PLoS Pathog* 2009; 5(5): 1000407
- [10] Bartnik W. Clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection. *PolskieArchiwumMedycynyWewn_trznej* 2008; 118: 7-8.
- [11] Amieva MR, El Omar EM. Host bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134: 306-323.
- [12] Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48: 287-9.
- [13] Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: urease tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 871-8.
- [14] Lévy M, Hammel P, Lamarque D, *et al.* Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *GastrointestEndosc* 1997; 46: 328-33.
- [15] Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, Suekane H, Matsumoto T, Yao T, Sakai Y, Fuchigami T, Yamamoto I, Tsuneyoshi M, Fujishima M. B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 1998; 152: 1271-1279.
- [16] Suzuki Y, Hiraishi H, Kanke K, *et al.* Treatment of gastric tumors by endoscopic mucosal resection with a ligating device. *Gastrointest Endoscopic* 1999; 49: 192-9.
- [17] Akahoshi K, Chijiwa Y, Hamada S, *et al.* Endoscopic ultrasonography: a promising method for assessing the prospects of endoscopic mucosal resection in early gastric cancer. *Endoscopy* 1997; 29: 614-9.
- [18] Yahalom J., Isaacson P. G., Zucca E. Extranodal Marginal Zone B-cell lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. In: Mauch P. M., Armitage J. O., Cuiiffier B., Dalla-Favera R. Harris N. L. *Non Hodgkin's Lymphoma*; 2004: 345-360.
- [19] Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, *et al.* Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3861-73.
- [20] Taal BG, Boot H, van Heerde P, de Jong D, Hart AA, Burgers JM. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 1996; 39(4): 556-61.
- [21] De Jong D, Boot H, van Heerde P, Hart GA, Taal BG. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997; 112: 1466-74.
- [22] El-Zimaity HM, Wotherspoon A, de Jong D; Houston MALT lymphoma Workshop. Interobserver variation in the histopathological assessment of malt/malt lymphoma: towards a consensus. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 34: 6-6.
- [23] Jones SE, Miller T, Connors JM. Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse largecell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1989; 7(9): 1186-91.
- [24] Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, Lavergne-Slove A, Brousse N, Flejou JF, *et al.* Grouped'Etude des lymphomes de l'Adulte (GELA). Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(2): 292-7.
- [25] Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, *et al.* Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003; 102(8): 2741-5.
- [26] Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, *et al.* Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative management only in localized gastric lymphoma – Results of the Prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19(18): 3874-83.
- [27] Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosaassociated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1916-21.
- [28] Cogliatti SB, Schmid U, Schumscher U, Eckert F, Hansmann ML, Hedderich J, *et al.* Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991; 101: 1159-70
- [29] Ruskoné-Fourmestreaux A, Lavergne A, Aegerter PH, Megraud F, Palazzo L, de Mascarel A, Molina T, Rambaud JL Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001 Mar; 48 (3): 297-303.
- [30] Costa RO. Linfoma não Hodgkin extra linfonodal gástrico: estudo retrospectivo do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.