

BIBLIOTECA - EMESCAM

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

EDUARDO DALLA BERNARDINA FRAGA
FELIPE PRUCOLI PAVANI
RENAN FARIAS ROLIM VIANA

**LINFOMA GÁSTRICO NÃO-HODGKIN ASSOCIADO AO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV): REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA

2012

EDUARDO DALLA BERNARDINA FRAGA
FELIPE PRUCOLI PAVANI
RENAN FARIAS ROLIM VIANA

**LINFOMA GÁSTRICO NÃO-HODGKIN ASSOCIADO AO HIV:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para a obtenção do grau de médico.

Orientador: Prof.^a Regina Célia Tonini.

Co-orientador: Prof. Moacir Soprani

VITÓRIA
2012

EDUARDO DALLA BERNARDINA FRAGA
 FELIPE PRUCOLI PAVANI
 RENAN FARIAS ROLIM VIANA

LINFOMA GÁSTRICO NÃO-HODGKIN ASSOCIADO AO HIV:
 REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para a obtenção do grau de médico.

Defendido em 26/06/2012

Banca Examinadora

Dr^a Regina Célia Tonini
 Clínica Médica
 CRM-ES 2185

Prof^a. Regina Célia R. Tonini

Moacir Soprani
 Clínica Médica - Infectologia
 CRM-ES 2185

Prof. Moacir Soprani

080.00006095-8

Dr^a Anisia Carla Zucoloto -
 Hematologia
 CRM-ES 2185

Dr^a. Anisia Carla Zucoloto Loureiro

RESUMO

Este estudo teve o propósito de revisar a bibliografia atual sobre linfoma não-Hodgkin gástrico primário em pacientes com HIV. Sabe-se que a incidência do linfoma dentre as neoplasias gástricas é baixa e que dentre os linfomas não-Hodgkin o sítio extra-nodal mais comum de apresentação é o trato gastrointestinal. Com a melhora do arsenal terapêutico antiretroviral, pacientes infectados pelo HIV obtiveram maior sobrevida por patologias oportunistas, entre elas o linfoma, que teve sua prevalência proporcional diminuída a partir do uso regular de antiretrovirais, com aumento na sobrevida. A correlação de linfomas em pacientes com HIV diminuiu proporcionalmente de 3-4%, para 1,6%. Deve-se atentar para o fato da fisiopatogenia ter raízes na imunodeficiência generalizada de células T, detentoras do clearance de clones anormais da série linfocitária. A clínica é de baixa especificidade, constituída por sintomas comuns a diversas patologias. Com isso, observa-se uma série de diagnósticos diferenciais, que necessitam de estudo de imagem, imunohistoquímica e genotipagem a fim de delimitar em diversos subtipos os linfomas não-Hodgkin gástricos. Isso, na realidade, molda o tratamento e acompanhamento de forma a ser especificamente direcionado para cada subgrupo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Visão endoscópica de linfoma B de alta malignidade.....	15
Figura 2. Linfoma gástrico tipo MALT ulcerado.....	16
Figura 3. Classificação endoscópica de Borrmann.....	18

SUMÁRIO

	PÁGINA
1 METODOLOGIA.....	7
2 INTRODUÇÃO.....	8
3 PATOGÊNESE	9
4 ASSOCIAÇÃO DO HIV COM LINFOMAS.....	10
4.1 PREVALÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO DO HIV COM LINFOMA.....	10
4.2 ASPECTOS CLÍNICOS, HISTOLÓGICOS E MOLECULARES DA ASSOCIAÇÃO DO HIV COM LINFOMA.....	11
4.3 MODELOS PATOGENÉTICOS DOS LINFOMAS ASSOCIADOS AO HIV.....	12
5 CLÍNICA.....	14
6 DIAGNÓSTICO.....	15
7 CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO.....	17
8 PROGNÓSTICO.....	19
9 TRATAMENTO.....	20
10 BIBLIOGRAFIA.....	23

1 METODOLOGIA

LOCAL DO ESTUDO:

O presente estudo foi desenvolvido no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) localizado na rua Dr. João dos Santos Neves 143, Vila Rubim, Vitória – ES.

A revisão da literatura foi realizada no primeiro semestre de 2012 a partir das bases de dados on-line do ScienceDirect. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave (em português e inglês): immunodeficiency, gastrointestinal, lymphoma e HIV. Estas bases foram acessadas por meio da Biblioteca Virtual em Saúde Pública (BVS)/Bireme/OPAS/OMS (<http://bases.bvs.br>). A revisão foi ampliada por meio da busca a referências bibliográficas dos estudos relevantes e busca em outras fontes.

Foram selecionados artigos de relevância, atualidade, publicação em revistas conhecidas e confiáveis. Foram descartados após a leitura os artigos que não apresentavam metodologia adequada, não abordavam a área de interesse, as duplicidades e os artigos sem resumo. Um total de 48 artigos foram selecionados atendendo a esses critérios.

2 INTRODUÇÃO

O linfoma gástrico primário é um tipo relativamente raro de neoplasia gástrica, representando apenas 5% dos casos de câncer no estômago, mesmo assim é o sítio primário mais comum de linfoma extranodal, representando 4 a 20% dos casos. [1]

O linfoma gástrico é mais prevalente a partir dos 50 anos, aumentando a sua prevalência com o passar dos anos. Recentemente alguns estudos vêm mostrando um aumento dessa prevalência em pacientes infectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV), afetando até mesmo grupos mais jovens de pacientes. [1]

O linfoma não Hodgkin é a neoplasia mais observada em pacientes infectados pelo HIV e é uma neoplasia definidora de AIDS desde 1985. [4]

Vários tipos histológicos de linfoma maligno se tornam mais frequentes em pacientes com HIV. Isso se deve a uma severa imunossupressão relacionado a depleção de células-T. Antes da terapia de efetiva atividade para tratamento da AIDS as neoplasias definidoras eram encontradas com uma elevada prevalência relativa. Após o uso das medicações ocorreu um declínio muito importante das infecções oportunistas e de neoplasias malignas nessa população diminuindo muito, dessa forma, a mortalidade e morbidade. [2]

Os pacientes HIV positivo tem um aumento no risco de linfoma não-Hodgkin em 50 vezes e geralmente é uma complicação que ocorre em fases finais da infecção pelo HIV, com uma alta frequência de acometimento do trato gastrointestinal. [3]

3 PATOGÊNESE

A etiologia dos linfomas, a exemplo de outras neoplasias, é multifatorial. Em 50% dos linfomas de células B, translocações recorrentes podem ser identificadas. Na maioria das translocações, a justaposição de genes de imunoglobulina ou genes de receptores de células T(TCR) desregulam os oncogênes e determinam a superprodução de oncoproteínas. [5,50]

Diferentemente das leucemias mielóides, a geração de genes de fusão, levando à produção de proteínas anormais, é excepcional, mas encontra-se no linfoma de grandes células anaplásica de células T. Em geral, as translocações envolvendo os genes de imunoglobulinas são mais frequentes em neoplasias de células B maduras que em precursoras e, em contraste, as translocações envolvem genes de TCR são mais frequentes em neoplasias de células T precursoras que em maduras. [5,50]

Como o sistema imunológico responde aos estímulos do meio ambiente, não é surpreendente que as frequências de alguns tipos de linfomas variem intensamente em diferentes regiões do mundo. Por exemplo, o linfoma folicular, que é comum nos países orientais, onde as neoplasias de células T são muito frequentes. Essas diferenças regionais podem ser parcialmente explicadas pela exposição a determinados vírus ou agente infecciosos. Em cada uma dessas situações, o agente infeccioso determina proliferação de células linfoides, mas como essa proliferação interage com outros mecanismos celulares, induzindo a transformação neoplásica, ainda é um fato obscuro. [5,50]

A patogênese dos linfomas em pacientes infectados com HIV se relaciona a imunossupressão desses pacientes, a estimulação crônica de antígenos, a anormalidades genéticas, a desregulação de citocinas, a infecção de Epstein-Barr vírus (EBV) e Herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8). [2]

4 ASSOCIAÇÃO DO HIV COM LINFOMAS

4.1 PREVALÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO DO HIV COM LINFOMA

O linfoma associado ao HIV foi incorporado no EUA pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC) como definição de caso de AIDS em 1985. [15,16]

Antes do uso da terapia antirretroviral eficaz, o linfoma associado ao HIV constituía 3 a 4% de todas as doenças que definiam a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) notificada ao CDC. Seguindo o advento de eficazes regimes profiláticos para infecções oportunistas comuns associadas ao HIV (por exemplo, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, citomegalovírus) e o desenvolvimento de terapias antirretrovirais, a incidência de linfoma associado ao HIV manteve-se constante em 1,6% por ano. [17]

Sem terapia antirretroviral eficaz, estima-se que 5-10% de todos os indivíduos infectados pelo HIV terão linfoma. [19] Assim, o linfoma associado ao HIV representa uma entidade clínica significativa dentro do espectro das doenças associadas ao HIV.

O advento da terapia antirretroviral inicialmente não conseguiu demonstrar uma diminuição dramática da associação do linfoma ao HIV comparável com a observada em infecções oportunistas e sarcoma de Kaposi. No entanto, há cada vez mais provas que a terapia antirretroviral potente faz diminuir a incidência de linfomas associados ao HIV-1, [20,21,22,23,24] e que a terapia antirretroviral em combinação com quimioterapia antineoplásica (versus quimioterapia sozinho), melhora o resultado e sobrevivência.[20]

4.2 ASPECTOS CLÍNICOS, HISTOLÓGICOS E MOLECULARES DA ASSOCIAÇÃO DO HIV COM LINFOMA

Aproximadamente 95% dos linfomas associados ao HIV são considerados de células B devido à expressão na superfície celular de antígenos de células B (por exemplo, CD19, CD20), evidência de rearranjo de genes de imunoglobulinas (Ig) ou sua produção por células tumorais. Linfomas associados ao HIV podem ser divididos em pelo menos duas categorias clínicas distintas baseadas no local de apresentação da doença; estas duas categorias são, por sua vez, correlacionada com a depressão da função imune do paciente e da resposta à quimioterapia. Uma revisão de 2.500 casos de linfomas associados ao HIV revelou que aproximadamente 80% surgiram na periferia, e 20% surgiu no sistema nervoso central. [25,26,27,28] A distribuição dos linfomas permanece o mesmo na era da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART). [29]

No caso dos linfomas associados ao HIV, o envolvimento extra nodal é comum. [30,31,32] Os sintomas no momento da apresentação podem ser bastante variáveis, 75% dos pacientes terão contagem de linfócitos T CD4 periféricos $>50/\text{mm}^3$ e muitos pacientes não tiveram infecções oportunistas antes. [33] Aproximadamente 75-80% destes linfomas são classificados histologicamente como linfomas B de grandes células e os restantes 20-25% como Burkitt (ou de células pequenas). Linfoma de grandes células foi historicamente classificado como grande células clivadas, variante esclerosante de grandes células, grandes células imunoblástico, plasmocitóides, componente imunoblástico celular de células claras, polimorfa, imunoblástico, e imunoblástico com epitelial. Em um esforço para padronizar a nomenclatura, melhorar a precisão do diagnóstico e promover um consenso internacional, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu uma classificação diferente de linfomas. [34] Em particular, as associações mais comumente observadas aos linfomas de grandes células associadas ao HIV são agora classificados como linfoma difuso de grandes células B/centroblástico ou linfoma difuso de grandes células B/imunoblástico. Da mesma forma, e de acordo com as recomendações da OMS, o linfoma de Burkitt associado ao HIV é agora

categorizado como linfoma de Burkitt clássica, linfoma de Burkitt com a diferenciação plasmocitóide, ou linfoma de Burkitt atípico.

Os linfomas associados ao HIV primários do sistema nervoso central (SNC) geralmente surgem nos pacientes com AIDS avançada, 75% dos pacientes terão contagem de linfócitos T CD4 periféricos $<50/\text{mm}^3$, e a maioria dos pacientes terá tido infecções oportunistas antes. [16] Os sintomas são muitas vezes confundidos com os da neurotoxoplasmose, uma infecção oportunista, e o diagnóstico é dependente de exame microscópico do tecido obtido por biópsia cerebral invasiva. Tem havido um interesse recente na utilização de métodos de amplificação alvo (por exemplo, reação em cadeia da polimerase [PCR]) para a detecção de vírus de Epstein-Barr (EBV) em líquido cefalorraquidiano, como um teste de diagnóstico substituto para o linfoma do SNC. Um estudo envolvendo 122 pacientes infectados pelo HIV, 42 com linfoma primário do SNC e 80 com as condições não malignas, determinou que o EBV detectado por PCR em líquido cefalorraquidiano teve uma sensibilidade de 80% (95% intervalo de confiança [IC] 61 - 92%) e uma especificidade de 100% (95% CI 93-100%). [35]

No início da epidemia de AIDS, os linfomas associados ao HIV foram examinados quanto à evidência de clonalidade e presença de cofatores tradicionalmente associados com células B malignas (por exemplo, a infecção com EBV), o que é altamente associado com linfoma de Burkitt endêmica e doenças linfoproliferativa de células B em pacientes imunossuprimidos, e translocações c-myc que são altamente associados com ocorrência esporádica de linfomas de Burkitt. As características moleculares dos linfomas primários do SNC diferiram daqueles linfomas sistêmicos. A maioria dos linfomas primários do SNC eram linfomas de grandes células que eram virtualmente tumores monoclonais infectados com EBV e falta de rearranjo c-myc. [36,37] Linfomas sistêmicos, em contraste, eram heterogêneos ao nível molecular, ambos monoclonais e policlonais foram observados. [28] A infecção por EBV não foi universal (e quando detectado, não se correlacionou com clonalidade), e as translocações c-myc estavam presentes em apenas um subconjunto dos tumores monoclonais. Lesões genéticas tipicamente associados com outros processos malignos (por exemplo, p53 e/ou mutações RAS foram observadas em apenas um subconjunto de linfomas, e as mutações no gene do retinoblastoma

(RB1)) [38], não foram consistentemente detectado em linfomas sistêmicos associados ao HIV. Essas duas classes de linfoma clínica e molecularmente distinta, SNC e sistêmico, ainda são relevantes na era da HAART, apesar do linfoma de SNC ter diminuído drasticamente no cenário da HAART.

4.3 MODELOS PATOGENÉTICOS DOS LINFOMAS ASSOCIADOS AO HIV

Tem sido proposto que o EBV desempenha um papel patogênico em linfomas de células B primários do SNC na presença de imunodeficiência adquirida (por exemplo: iatrogenicamente, imunossuprimidos, receptores do transplante alogênico), presumivelmente por conferir uma facilitação do crescimento seletivo de clones de células infectadas com EBV. [39,40] Na configuração da terapia antirretroviral eficaz, a frequência de infecções oportunistas declina dramaticamente. [20] A recente e dramática diminuição no linfoma primário do SNC confere evidência adicional de que esta doença pode ser uma infecção oportunista relacionada ao EBV. [41]

Em contraste, as características moleculares heterogêneas dos linfomas sistêmicos associados ao HIV não pode ser tão facilmente explicada, conduzindo ao desenvolvimento de um modelo patogênico multifatorial. As primeiras análises moleculares das imunoglobulinas produzidas pelos linfomas sistêmicos associados ao HIV forneceram um forte apoio para este modelo. [42,43,44,45,46,47] Nesse modelo, os linfomas associados ao HIV sistêmicos são decorrentes de um estímulo contínuo à proliferação de células B policlonais que culmina com a formação de um clone de células B transformadas. A proliferação de células B policlonais ocorre como o passo inicial devido a perda do controle exercido pelos linfócitos T sobre a proliferação das células B em decorrência da imunodeficiência desencadeada pela infecção pelo HIV.

5 CLÍNICA

Os sinais e sintomas iniciais costumam ser muito inespecífico, o que acaba por dificultar muito o diagnóstico na fase inicial e, além disso, podem mimetizar outras patologias intra-abdominais, pois se mostram muitas vezes com perda de peso, dor abdominal, anemia, massa abdominal palpável, febre, diarreia, náuseas, vômitos, plenitude pós-prandial e indigestão. [1,2,6]

O sintoma mais frequente costuma ser mesmo a dor epigástrica, outros que também surgem e são relatados com uma alta frequência são emagrecimento, plenitude gástrica pós-prandial, náuseas e anorexia. Os sinais observados com maior frequência são caquexia, anemia, vômito e melena. [48,49] Todos são sinais de alarme e sempre merecem uma investigação endoscópica.

A apresentação mais comum, presente em até 80% dos casos, é o paciente com sintomas B (febre inexplicada, perda 10% do peso nos últimos seis meses e sudorese noturna). [4]

6 DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica e radiológica do linfoma gástrico é muito inespecífica e por isso contribui pouco com o diagnóstico definitivo, esse só pode ser estabelecido através de uma endoscopia digestiva alta (EDA) e biópsia com análise histopatológica. Endoscopias repetidas são essenciais em caso de suspeita clínica e uma inconclusiva ou negativa análise histológica. É necessária a realização da análise imunohistoquímica e estudos de genotipagem da amostra para o diagnóstico. [1]

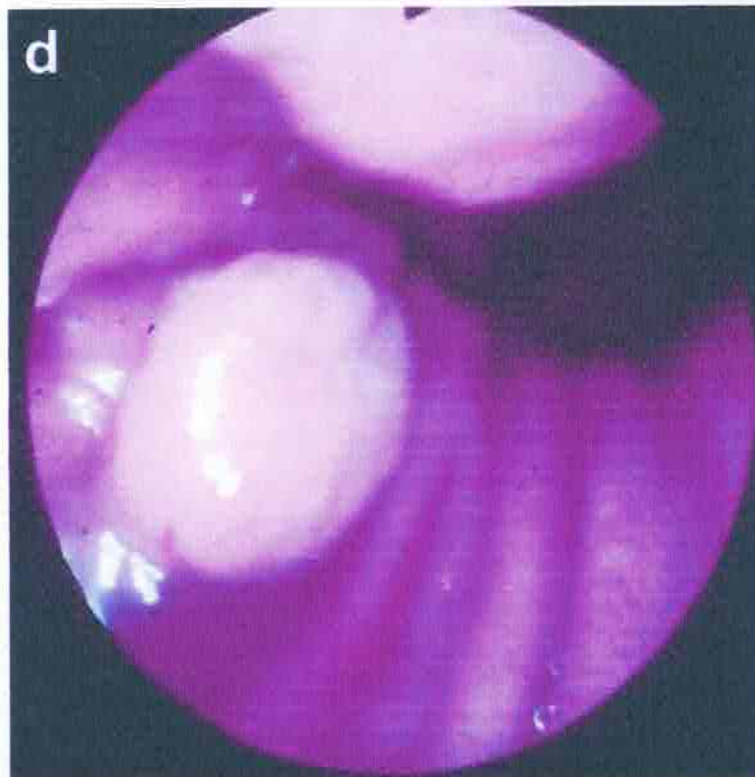


Figura 1. Visão endoscópica de linfoma B de alta malignidade. [2]

WALTER HEISE, MD, PhD. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology: GI-lymphomas in immunosuppressed patients (organ transplantation; HIV).** Germany: Elsevier, 2010.



Fig. 1.- Pieza de resección. Linfoma gástrico tipo MALT ulcerado. Hemorragia digestiva alta severa.

Figura 2. Linfoma gástrico tipo MALT ulcerado.

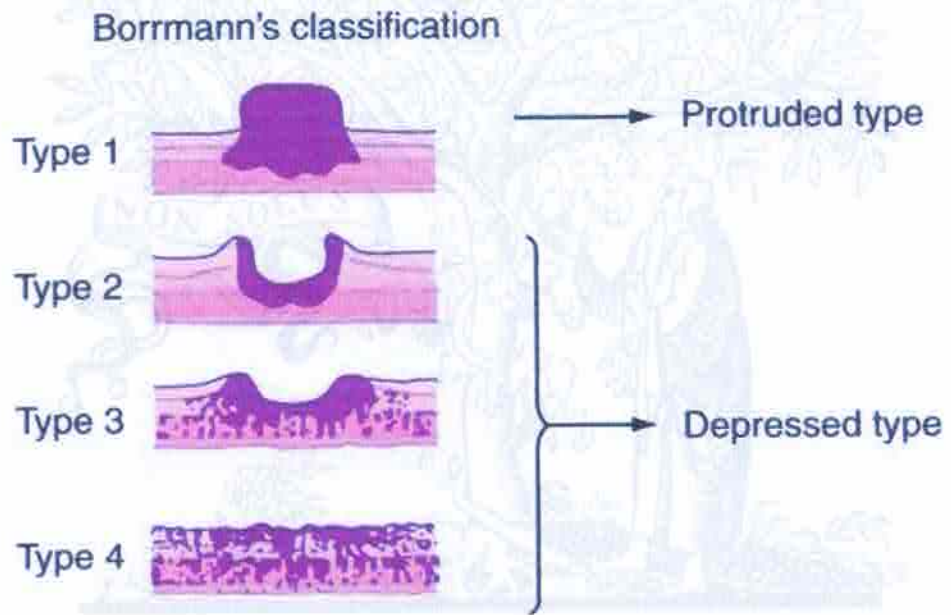
ECHENIQUE-ELIZONDO, M.. **Linfoma gástrico primario y hemorragia digestiva alta.** *Rev. esp. enferm. dig.* [online]. 2004, vol.96, n.1, pp. 83-84. ISSN 1130-0108.

7 CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO

De acordo com a forma de apresentação na EDA a lesão gástrica pode ser classificada por Borrmann em quatro tipos: Tipo I (polipoide, crescimento intraluminal, não ulcerado), Tipo II (ulcerado, circunscrito, com bordas nítidas), Tipo III (ulcerado, bordas irregulares e indefinido) e Tipo IV (difuso, infiltrante, pode ser ulcerado ou infiltrativo), esse ultimo também conhecido como linite plástica. [6]

O estadiamento dos linfomas-não-Hodkin mais utilizado é o de St. Jude Children's Research Hospital, fundamentado essencialmente no acometimento de cadeias linfonodais em sequência. Inicialmente, no estágio I, verifica-se tumor único (que seja extraganglionar) ou uma singular área anatômica (ganglionar), com exceção de localizar-se no abdome ou mediastino. Já no estágio II, nota-se a presença de tumor único (extraganglionar) com acometimento de linfonodos regionais; tumor primário gastrointestinal com ou sem presença de linfonodos mesentéricos macroscopicamente ressecados envolvidos. Vale lembrar que uma ou mais áreas de linfonodos acometidos devem estar do mesmo lado diafragmático, ou duas áreas extraganglionares isoladas também ipsilateral em relação ao diafragma com ou sem envolvimento de linfonodos regionais. No estágio III estão contidos os tumores com duas áreas extraganglionares isoladas ou pelo menos duas áreas ganglionares em ambos lados do diafragma, além dos tumores intratorácicos primários (mediastino, pleura ou timo), doença primária intra-abdominal extensa, tumor primário paraespinal ou epidural independente de outros territórios envolvidos. Finalmente, no estágio IV evidencia-se qualquer estágio citado anteriormente com acometimento inicial de SNC e/ou medula óssea. [5]

Os exames utilizados para a realização do estadiamento são: a tomografia computadorizada de tórax e abdômen, endoscopia digestiva alta com teste para detecção de *Helicobacter pylori*, ultrassonografia endoscópica, biópsia de medula óssea e PET-scan que pode ser usado em linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B. [5]



ELSEVIER

©ELSEVIER, INC. - ELSEVIERIMAGES.COM

Figura 3. Classificação endoscópica de Borrmann.

IRIYAMA K., ASAKAWA T., KOIKE H., et al: Is extensive lymphadenectomy necessary for surgical treatment of intramucosal carcinoma of the stomach? **Arch Surg.** 124:309, 1989.

8 PROGNÓSTICO

A média de sobrevida desses pacientes é de apenas 5 a 11 meses e apenas 10 a 20% desses sobrevivem a enfermidade por mais do que 2 anos. A imunodeficiência que a maioria dos pacientes apresenta se relaciona com a baixa sobrevida. Com o uso da terapia antirretroviral otimizada a evolução e o prognóstico destes pacientes tem se modificado, evidências tem mostrado que pacientes com resposta virológica e imunológica tem um prognostico mais favorável. Assim como aqueles que têm um diagnostico realizado na fase inicial da doença. [4]

9 TRATAMENTO

Ainda que o trato gastrointestinal seja o sítio primário extra-nodal mais frequente de acometimento dos Linfomas Não-hodgkin (LNH), sua incidência é baixa, explicando assim a dificuldade em realizar estudos randomizados vinculados a terapêutica. De outra forma, a vasta extensão anatômica e diversidade de apresentações clínicas também ajudam a complicar os estudos terapêuticos desta enfermidade. Geralmente, o manejo e as estratégias terapêuticas são específicas para o sistema gastrointestinal. Ainda assim, a quimioterapia deve ser conduzida corroborada nos resultados relacionados aos LNH nodais.

O tratamento dos linfomas não Hodgkin gástricos B depende da classificação por imunohistoquímica. Nos linfomas zona marginal da MALT ("mucosa associated lymphoid tissue") busca-se inicialmente erradicar o *H. pylori* em pacientes com a infecção e até mesmo em pacientes com histologia ou sorologia negativas. Usualmente, tem duração de 7 a 14 dias e utiliza-se a terapia tripla. O controle se dá com a endoscopia após um mês de tratamento checando tanto a evolução do *H. pylori* quanto do linfoma gástrico MALT. O acompanhamento dá-se com endoscopia de 4/4 meses por 1 ano e depois de 6/6 meses no segundo ano, depois anualmente. Caso haja dúvida se houve progressão da enfermidade, recomenda-se o uso da endoscopia ultrassonográfica. A remissão está estabelecida se houver desaparecimento histológico confirmado por duas endoscopias com ausência de células linfomatosas, que devem ser avaliadas por volta de 24 meses após a erradicação do *H.pylori*. [12] Caso haja falha de remissão, há tendência a indicar abordagem cirúrgica do tumor (nível B), que leva a uma chance de 88-100% de sobrevida em 5 anos sem a doença. Da mesma forma, pode-se utilizar radioterapia com baixas doses ou com piores resultados a quimioterapia, isto se a abordagem cirúrgica proposta for muito ampla (ex. gastrectomia total) [7, 8, 9]

Já os linfomas gástricos difusos de grandes células B devem ser tratados inicialmente com erradicação do *H. pylori* e quimioterápicos seguindo o esquema R-CHOP (ciclofosfamida, vincristina, antraciclina, corticoide e rituximab) que mostrou maior taxa de sobrevivência quando comparado ao esquema CHOP (ciclofosfamida, vincristina, antraciclina e corticoide). [10] As estratégias no tratamento fundamentam-

se no estágio de acometimento e idade do paciente. Para o estágio IE recomenda-se cirurgia e R-CHOP(4 sessões) [13]. Se o paciente for idoso, pode-se somente realizar o esquema quimioterápico combinado. Já se houver doença disseminada ou com importante massa tumoral e DHL elevado recomenda-se somente R-CHOP. As alternativas, especialmente para pacientes jovens e particularmente apresentando tumor grande ou disseminado (estádio IV) pode ser a intensificação da quimioterapia (QT) combinado a um transplante autólogo de "stem cells" hematopoiéticas. Nestes casos, propõe-se QT intra-tecal. A radioterapia (RT) é menos utilizada, sendo reservada somente para casos de resposta parcial com massa residual pós QT.[10]

Os linfomas intestinais de células B são compostos pelos da zona marginal da MALT, difuso de grandes células, das células do manto e os folilulares, cada um com sua terapêutica específica. Na abordagem dos linfomas intestinais da zona marginal da MALT ainda não há consenso. Julga-se razoável a conduta expectante quando houve a abordagem cirúrgica prévia. Nos outros casos, não há evidência que o esquema R-CHOP seja melhor que a monoquimioterapia + rituximab. O tratamento dos linfomas B intestinais difusos de grandes células baseiam-se principalmente na quimioterapia, mas a cirurgia deve ser efetivada se para fins diagnósticos ou para tratamento de complicações, juntamente com a quimioterapia adjuvante. Haja vista a conduta nos linfomas intestinais das células do manto, deve-se ter a idade como fator delimitador e efetivar a escolha do tratamento. Nos mais jovens(menos de 65 anos) deve-se optar por altas doses de citarabina nos esquemas iniciais combinados com transplante autólogo de células stem hematopoiéticas, que prolongam a remissão da enfermidade. Por outro lado, nos idosos prevê-se o uso do esquema R-CHOP.[11] Já os linfomas foliculares dependem da clínica e do tamanho do tumor. Se assintomáticos a conduta deve ser expectante. Caso sintomático ou grande massa tumoral procede-se à quimioterapia combinada R-CHOP ou R-CVP. Nos linfomas de Burkitt julga-se necessário a quimioterapia (incluindo antraciclina, ciclofosfamida, citarabina e metotrexato em altas doses) associada a QT intra-tecal, sendo a cirurgia somente necessária caso complicações.

Os linfomas não-Hodgkin gastrointestinais de células T tem como representante mais comum a doença imunoproliferativa do intestino delgado (small intestine)

(IPSID). Para o seu correto tratamento, inicialmente devem ser feitas medidas gerais como dieta apropriada ou nutrição enteral/parenteral, além de corrigir possíveis déficits vitamínicos. A antibioticoterapia com metronidazol ou tetraciclina também deve ser utilizada, uma vez que tem efeito direto na proliferação tumoral e são excepcionais no combate à diarreia e complicações disabsortivas. [14] A abordagem específica depende do grau da doença. Quando de baixo grau (A) indica-se antibioticoterapia exclusiva com tetraciclina 2g/dia por 6 meses, com remissão em 40% dos casos. Se resposta parcial, prolongar por mais 6 meses. Se ausência de resposta em 1 ano, propõe-se regraduação do IPSID. No grau intermediário (B ou C) está proposto QT com esquema CHOP. Finalmente, caso falha de tratamento em grau C, a conduta está limitada ao uso de quimioterapia intensa ou transplante autólogo, porém com péssimo resultado e de sombrio prognóstico. [14]

10 BIBLIOGRAFIA

- 1- AI-AKWAA, A. M.; SIDDIQUI, N.; AI-MOFLEH, I. A. **Primary gastric lymphoma**. *World J Gastroenterol*, Saudi Arabia, v.10, n. 1, p. 5-11, jan. 2004.
- 2- WALTER, H. GI-lymphomas in immunosuppressed patients (organ transplantation; HIV). **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Germany, v. 24, p. 57-69, 2010.
- 3- REZENDE, R. E. F. et al, Clinical endoscopic and prognostic aspects of primary gastric non-hodgkin's lymphoma associated with acquired immunodeficiency syndrome. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, fev. 2009.
- 4- CORTI, M. et al., Linfomas del tubo digestivo y glándulas anexas en pacientes con SIDA. **ACTA Gastroenterol Latinoam**, Argentina, v. 36, n. 4, p. 190-196, 2006.
- 5- GUIMARÃES, J. R. Q. **Manual de Oncologia**. 3. ed. São Paulo: BBS, 2008. p. 391.
- 6- LOPES, A. C. **Tratado de Clínica Médica**. 2. ed. São Paulo: ROCA, 2006. p. 3195.
- 7- RUSKONE-FOURMESTRAUX A.; LAVERGNE-SLOVE A.; DELMER A. [Synopsis: gastrointestinal lymphomas]. **Gastroenterol Clin Biol**, v. 26, n. 41, p. 233, 2002.
- 8- PALAZZO L. et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. **Endoscopy**, v. 25 n. 8 p. 502, 1993.
- 9- RUSKONE-FOURMESTRAUX A. et al. Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. **Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs Gastroenterology**, v. 105 n. 71 p. 1662, 1993.

- 10- COIFFIER B. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. **N Engl J Med**, 2002;346:235-42.
- 11- BRUGGER W.; HIRSCH J.; GRUNEBACH F. et al. Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study. **Ann Oncol**, 2004;15:1691-8.
- 12- RUSKONE-FOURMESTRAUX A. et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti- *Helicobacter pylori* treatment. **Gut**, 2001;48:297-303.
- 13- RADERER M.; VALENCAK J.; OSTERREICHER C. et al. Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor Stages IE and IIE. **Cancer**, 2000;88:1979-85.
- 14- RAMBAUD J. C.; HALPHEN M.; GALIAN A. et al. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): relationships with alpha-chain disease and "Mediterranean" lymphomas. **Springer Semin Immunopathol**, 1990;12:239-50.
- 15- HARNLY M. E.; SWAN S. H.; HOLLY E. A. et al. Tendências Padian N. temporais na incidência de linfoma não-Hodgkin e neoplasias selecionados em uma população com alta incidência de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). **Am J Epidemiol**, 128 (2):261-7. ago. 1988.
- 16- KRISTAL A. R. et al. Alterações Mikl na epidemiologia de linfoma não-Hodgkin associado com o vírus humano epidemia da imunodeficiência humana (HIV). **Am J Epidemiol**, 128 (4):711-8. oct. 1988.
- 17- MOORE R. D. et al. O linfoma não-Hodgkin em pacientes com infecção pelo HIV avançado tratados com zidovudina. **JAMA**, 265 (17):2208-11. mai. 1991.

18- KAPLAN L. D., et al. Linfoma associado à Aids não-Hodgkin em San Francisco. **JAMA**, 261 (5) :719-24. fev. 1989.

19- HAMILTON-DUTOIT S.J., PALLESEN G., FRANZMANN M.B., KARKOV J., BLACK F., SKINHOJ P., PEDERSEN C. AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. **Am J Pathol**. 1991 Jan;138(1):149-63.

20- TIRELLI U., BERNARDI D. Impact of HAART on the clinical management of AIDS-related cancers. **Eur J Cancer**. 2001 Jul;37(10):1320-4.

21- WILKS D., BOYD A., CLUTTERBUCK D., KRAJESKI A. Clinical and pathological review of HIV-associated lymphoma in Edinburgh, United Kingdom. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2001 Sep;20(9):603-8.

22- GRULICH A.E., LI Y., McDONALD A.M., CORRELL P.K., LAW M.G., KALDOR J.M. Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. **AIDS**. 2001 Mar 30;15(5):629-33.

23- CLARKE C.A., GLASE S.L. Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. **Curr Opin Oncol**. 2001 Sep;13(5):354-9.

24- BESSON C., GOUBAR A., GABARRE J., ROZENBAUM W., PIALOUX G., CHATELET F.P., KATLAMA C., CHARLOTTE F., DUPONT B., BROUSSE N., HUERRE M., MIKOL J., CAMPARO P., MOKHTARI K., TULLIEZ M., SALMONCERON D., BOUE F., COSTAGLIOLA D., RAPHAEL M. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. **Blood**. 2001 Oct 15;98(8):2339-44.

25- BERAL V., PETERMAN T., BERKELMAN R., JAFFE H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. **Lancet**. 1991 Apr 6;337(8745):805-9.

26- BAUMGARTNER J.E., RACHLIN J.R., BECKSTEAD J.H., MEEKER T.C., LEVY R.M., WARA W.M., ROSENBLUM M.L. Primary central nervous system

lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. **J Neurosurg.** 1990 Aug;73(2):206-11.

27- FORMENTI S.C., GILL P.S., LEAN E., RARICK M., MEYER P.R., BOSWELL W., PETROVICH Z., CHAK L., LEVINE A.M.. Primary central nervous system lymphoma in AIDS. Results of radiation therapy. **Cancer.** 1989 Mar 15;63(6):1101-7.

28- GILL P.S., LEVINE A.M., MEYER P.R., BOSWELL W.D., BURKES R.L., PARKER J.W., HOFMAN F.M., DWORSKY R.L., LUKES R.J.. Primary central nervous system lymphoma in homosexual men. Clinical, immunologic, and pathologic features. **Am J Med.** 1985 May;78(5):742-8.

29- SPARANO J.A. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma. **Eur J Cancer.** 2001 Jul;37(10):1296-305.

30- KNOWLES D.M., CHAMULAK G.A., SUBAR M., BURKE J.S., DUGAN M., WERNZ J., SLYWOTZKY C., PELICCI G., DALLA-FAVERA R., RAPHAEL B. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986). **Ann Intern Med.** 1988 May;108(5):744-53.

31- ZIEGLER J.L., BECKSTEAD J.A., VOLBERDING P.A., ABRAMS D.I., LEVINE A.M., LUKES R.J., GILLI P.S., BURKES R.L., MEYER P.R., METROKA C.E., et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med.** 1984 Aug 30;311(9):565-70.

32- KAPLAN L.D., ABRAMS D.I., FEIGAL E., McGRATH M., KAHN J., NEVILLE P., ZIEGLER J., VOLBERDING P.A. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. **JAMA.** 1989 Feb 3;261(5):719-24.

33- LEVINE A.M., SULLICAN-HALLEY J., PIKE M.C., RARICK M.U., LOUREIRO C., BERNSTEIN-SINGER M., WILLSON E., BRYNES R., PARKER J., RASHEED S., et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. **Cancer.** 1991 Dec 1;68(11):2466-72.

- 34- JAFFE E.S., HARRIS N.L., STEIN H., VARDINAN J.W. "World Health Organization Classification of Tumors." Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoma Tissues. **IARC Press**, Lyon, 2001. pp. 260-263.
- 35- CINGOLANI A., De LUCA A., LAROCCA L.M., AMMASSARI A., SCERRATI M., ANTINORI A., ORTONA L. Minimally invasive diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma. **J Natl Cancer Inst.** 1998 Mar 4;90(5):364-9.
- 36- SHIRAMIZU B., HERNDIER B., MEEKER T., KAPLAN L., McGRATH M. Molecular and immunophenotypic characterization of AIDS-associated, Epstein-Barr virus-negative, polyclonal lymphoma. **J Clin Oncol.** 1992 Mar;10(3):383-9.
- 37- MEEKER T.C., SHIRAMIZU B., KAPLAN L., HERNDIER B., SANCHEZ H., GRIMALDI J.C., BAUMGARTNER J., RACHLIN J., FEIGAL E., ROSENBLUM M., et al. Evidence for molecular subtypes of HIV-associated lymphoma: division into peripheral monoclonal, polyclonal and central nervous system lymphoma. **AIDS.** 1991 Jun;5(6):669-74.
- 38- BALLERINI P., GAIADANO G., GONG J.Z., TASSI V., SAGLIO G., KNOWLES D.M., DALLA-FAVERA R. Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. **Blood.** 1993 Jan 1;81(1):166-76.
- 39- BASHIR R., OKANO M., KLEYELAND K., PIRRUCCELLO S., MASIH A., SANGER W., FORDYCE-BOYER R., PURTILO D. SCID/human mouse model of central nervous system lymphoproliferative disease. **Lab Invest.** 1991 Dec;65(6):702-9.
- 40- McCUNE J.M. Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disease in mice and men. **Lab Invest.** 1991 Oct;65(4):377-80. No abstract available.
- 41- JONES J.L., HANSON D.L., WARD J.W. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in cancers among HIV-infected persons. **JAIDS.** 1998;17(4):A38 (abstract S3).

- 42- NG V.L., HURT M.H., FEIN C.L., KHAYAM-BASHI F., MARSH J., NUNES W.M., McPHAUL L.W., FEIGAL E., NELSON P., HERNDIER B.G., et al. IgMs produced by two acquired immune deficiency syndrome lymphoma cell lines: Ig binding specificity and VH-gene putative somatic mutation analysis. **Blood**. 1994 Feb 15;83(4):1067-78.
- 43- RIBOLDI P., GAIDANO G., SCETTINO E.W., STEGER T.G., KNOWLES D.M., DALLA-FAVERA R., CASALI P. Two acquired immunodeficiency syndrome-associated Burkitt's lymphomas produce specific anti-i IgM cold agglutinins using somatically mutated VH4-21 segments. **Blood**. 1994 May 15;83(10):2952-61.
- 44- ECLACHE V., MAGNAC C., PRITSCH O., DELECLUSE H.J., DAVI F., RAPHAEL M., DIGHIRO G. Complete nucleotide sequence of Ig V genes in three cases of Burkitt lymphoma associated with AIDS. **Leuk Lymphoma**. 1996 Jan;20(3-4):281-90.
- 45- BESSUDO A., CHEREPAKHIN V., JOHNSON T.A., RASSENTI L.Z., FEIGAL E., KIPPS T.J. Favored use of immunoglobulin V(H)4 Genes in AIDS-associated B-cell lymphoma. **Blood**. 1996 Jul 1;88(1):252-60.
- 46- PRZYBYLSKI G.K., GOLDMAN J., NG V.L., McGRATH M.S., HERNDIER B.G., SCHENEIN D.P., MONROE J.G., SILBERSTEIN L.E. Evidence for early B-cell activation preceding the development of Epstein-Barr virus-negative acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. **Blood**. 1996 Dec 15;88(12):4620-9.
- 47- NG V.L., HURT M.H., HERNDIER B.G., FRY K.E., McGRATH M.S. VH gene use by HIV type 1-associated lymphoproliferations. **AIDS Res Hum Retroviruses**. 1997 Jan 20;13(2):135-49.
- 48- SILVA S. A.; MESQUITA D. S. Perfil clínico - nutricional de pacientes com neoplasias de estômago atendidas no centro médico Maria Gertrudes em Caruaru PE.

Disponível em: <<http://repositorio.favip.edu.br:8080/handle/123456789/333>>
Acesso em: 05 mai. 2012. às 13 horas. Publicado em: 18 abr. 2012.

49- VALADÃO M., LINHARES E., CASTRO L., PINTO CE., LUGÃO R., QUADROS C., MARTINS I. GIST Gástrico Experiência do INCA. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 50, n. 2, p. 121-126. 2004.