

# BMJ Best Practice

## Linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT)

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	19
<b>Tratamento</b>	<b>21</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	25
Novidades	34
<b>Acompanhamento</b>	<b>35</b>
Recomendações	35
Complicações	35
Prognóstico	37
<b>Diretrizes</b>	<b>38</b>
Diretrizes de diagnóstico	38
Diretrizes de tratamento	38
<b>Referências</b>	<b>40</b>
<b>Imagens</b>	<b>45</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>47</b>

## Resumo

- ◇ A idade mediana global de apresentação é de 61 anos.
- ◇ O estômago é o órgão envolvido com maior frequência e, na maioria dos casos (detectado em 90%), existe uma forte associação entre o linfoma gástrico de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) e a infecção crônica por *Helicobacter pylori*.
- ◇ Outros locais que podem estar envolvidos incluem as glândulas salivares, os olhos, o pulmão, o trato intestinal, a pele e a glândula tireoide. Também pode ocorrer (raramente) nas mamas, na dura-máter e no trato geniturinário. Doenças autoimunes foram associadas ao linfoma MALT não gástrico.
- ◇ O diagnóstico é baseado na história, em exames físicos, em exames de imagem radiológicos, na avaliação histopatológica e imuno-histoquímica de amostras de biópsias e em técnicas laboratoriais moleculares especiais.
- ◇ O tratamento baseia-se no subtipo histológico e na gravidade dos sintomas na apresentação. Cirurgia, radioterapia e quimioterapia: todas desempenham uma função. A terapia de erradicação de *H pylori* é a base do tratamento para o linfoma MALT gástrico localizado positivo para *H pylori*.
- ◇ Geralmente considerado como linfoma indolente ou de baixo grau; no entanto, pode ocorrer transformação histológica de alto grau.

## Definição

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu o linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) como "um linfoma extranodal composto de pequenas células B morfológicamente heterogêneas, incluindo células da zona marginal, células que se assemelham a monocitoides, pequenos linfócitos e imunoblastos dispersos e células semelhantes a centroblastos".[1] A diferenciação em plasmócito ocorre em alguns casos. O infiltrado está localizado na zona marginal dos folículos de células B reativas e se estende para dentro da região interfolicular. As lesões linfoepiteliais se desenvolvem em tecidos epiteliais em decorrência da infiltração do epitélio por células neoplásicas.[1] O estômago é o órgão envolvido com maior frequência, havendo uma importante associação com a infecção crônica por *Helicobacter pylori* na maioria dos casos de linfoma MALT gástrico. Os linfomas MALT são categorizados como linfomas indolentes ou de baixo grau. Muito raramente, eles apresentam características de histologia ou transformação de alto grau na manifestação inicial.

## Epidemiologia

O linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) é responsável por aproximadamente 7% a 8% dos linfomas de células B e é considerado o terceiro tipo mais comum de linfoma não Hodgkin.[4] [5] Além disso, é o tipo mais comum de linfoma extranodal primário e representa até 50% dos linfomas gástricos primários.[1] [4] A idade mediana global de apresentação é 61 anos, com uma discreta preponderância no sexo feminino (uma razão de homens:mulheres de 1:1.12).[6] Linfomas MALT gástricos são responsáveis por cerca de 30% de todos os linfomas MALT, com uma idade mediana de 57 anos e sem predileção de sexo.[7] [8] Uma incidência mais alta de linfoma MALT gástrico é observada no nordeste da Itália.[9] Um subtipo especial, a doença imunoproliferativa do intestino delgado (antes conhecida como doença de cadeia pesada alfa), tem uma incidência aumentada no Oriente Médio e na região do Cabo na África do Sul.[10] [11] Cerca de 70% dos linfomas MALT são não gástricos, com uma idade mediana de 60 anos.[7] [12] Os locais envolvidos incluem a cabeça e o pescoço (30%), os anexos oculares (24%), o pulmão (12%), a pele (12%), o trato intestinal (8%), a tireoide (7%), a mama (2%) e o trato geniturinário (1%).[12] A dura-máter, as glândulas lacrimais e a órbita também podem ser afetadas.

## Etiologia

O linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) está associado à infecção crônica por *Helicobacter pylori*, que é detectada em 90% dos casos.[7] Existe uma forte associação entre doenças autoimunes e linfomas MALT não gástricos. Sialadenite linfoepitelial foi associada ao linfoma MALT da glândula parótida, e a incidência de linfoma MALT na tireoide é alta em pacientes com tireoidite de Hashimoto.[13] [14] Além disso, a síndrome de Sjögren foi associada ao linfoma MALT das glândulas salivares e dos pulmões, enquanto a artrite reumatoide foi ligada ao linfoma MALT pulmonar.[15] [16] Adicionalmente, os linfomas MALT não gástricos foram associados a infecções crônicas incluindo:

- Infecção por *Chlamydia psittaci* em alguns casos de linfomas MALT de anexos oculares[17]
- Infecção por *Campylobacter jejuni* em casos de doença imunoproliferativa do intestino delgado[18]
- Infecção por *Borrelia burgdorferi* em linfomas MALT cutâneos[19]
- Infecção pelo vírus da hepatite C[20] [21] [22]
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que demonstrou ter um possível papel na gênese do linfoma MALT.[23]

Deve-se observar que os linfomas de zona marginal extranodal do subtipo MALT que afetam a órbita, a dura-máter e a pele não são mucosos.[8]

## Fisiopatologia

Os linfomas MALT (tecido linfoide associado à mucosa) surgem em locais que não têm tecido linfoide organizado. O primeiro estágio na fisiopatologia deste linfoma é a aquisição de tecido linfoide no respectivo órgão ou local. Isso ocorre como resultado da estimulação por antígenos a partir de infecções crônicas ou por meio de processos autoimunes. O próximo estágio é a formação de lesões linfoepiteliais. As células do linfoma se infiltram na zona marginal (a área em volta do folículo reativo) e, mais tarde, na mucosa circundante. Dentro do estômago, o antro é o local acometido com maior frequência, embora o linfoma MALT possa surgir em qualquer parte do estômago. A transformação de linfoma MALT gástrico em linfoma difuso de grandes células B é caracterizada por um aumento no número de blastos transformados, os quais por fim causam a completa obliteração do linfoma MALT original.[24]

As 2 anomalias citogenéticas comuns demonstradas nos linfomas MALT são t(11;18)(q21;q21), observada em 30% a 40% dos linfomas MALT gástricos e pulmonares, e t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1, observada em 5% a 25% dos linfomas MALT não gástricos. Cinco por cento de todos os casos são explicados pela anomalia t(1;14)(p22;q32). Mais recentemente, t(3;14)(p14;q32)/IGH-FOXP1 também foi descrita em linfomas MALT não gástricos (tireoidianos, oculares, cutâneos). Isso é clinicamente importante, já que casos positivos para t(11;18) têm menor probabilidade de responder à terapia de erradicação de *H pylori*. [25] Adicionalmente, existe uma alta incidência de t(11;18) nos linfomas MALT gástricos negativos para *H pylori*, e os casos positivos para t(11;18) têm maior probabilidade de se manifestarem com a doença em estágio avançado associada à expressão aberrante de BCL10 nuclear.[26] [27] Além disso, casos positivos para t(11;18) têm menor probabilidade de se transformar em linfomas agressivos, pois têm menor probabilidade de desenvolver anomalias cromossômicas secundárias.[28]

[Fig-1]

[Fig-2]

## Classificação

### **A revisão de 2016 da classificação das neoplasias linfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS):[2]**

Linfoma extranodal da zona marginal do tecido linfoide associado à mucosa, no grupo de neoplasias de células B maduras.

### **A classificação da Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL):[3]**

Neoplasia periférica de células B, no grupo de linfomas de células B da zona marginal.

### **Classificação clínica:**

Linfoma de células B indolente (baixo grau).



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 53 anos de idade inicialmente se consulta com seu clínico geral com uma história de 12 meses de desconforto epigástrico pós-prandial associado à perda de peso mínima. Ela não relata nenhum sintoma de febre, calafrios ou sudorese, e o exame físico não revela linfadenopatia nem esplenomegalia. Quando medidas simples não são capazes de melhorar seus sintomas, o médico a trata para doença do refluxo gastroesofágico e inicia uma terapia de supressão de ácido. Apesar disso, seu desconforto continua, e ela é encaminhada por fim a uma endoscopia digestiva, a qual identifica uma grande massa no antro do estômago.

### Outras apresentações

Os sintomas e sinais de linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) dependem do local extranodal envolvido. Os pacientes geralmente apresentam uma história de doença autoimune (linfoma MALT não gástrico) ou de gastrite por *Helicobacter pylori* (linfoma MALT gástrico). Cerca de 25% dos pacientes com linfoma MALT não gástrico apresentam doença disseminada, incluindo doença no estágio 4.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A apresentação varia de assintomática à presença de sinais e sintomas no local ou órgão acometido. A disseminação da doença é mais comum com linfomas MALT (tecido linfoide associado à mucosa) não gástricos (cerca de 25% com doença disseminada, incluindo doença no estágio 4). O diagnóstico é baseado na história, em exames físicos, em exames de imagem radiológicos, na avaliação histopatológica e imuno-histoquímica de amostras de biópsias e em técnicas laboratoriais moleculares especiais.

### Avaliação clínica

O quadro clínico depende do local do linfoma e do estágio na apresentação.

Os linfomas MALT gástricos tipicamente se manifestam com dispepsia e desconforto epigástrico. Pode ser evidente uma história de gastrite crônica por *Helicobacter pylori*. Náuseas e vômitos, assim como sintomas B sistêmicos (febre, sudorese noturna e perda de peso significativa), são raros. Foi descrito sangramento gastrointestinal, mas este não ocorre de maneira frequente. Pode não haver anormalidades observadas no exame clínico, com linfadenopatia sendo um achado incomum.

Os linfomas MALT de origem não gástrica podem se manifestar nos seguintes locais:

- Glândulas salivares: uma massa aumentada associada com uma história de síndrome de Sjögren.
- Anexos oculares e glândulas lacrimais: hiperemia conjuntival indolor e fotofobia, mimetizando a conjuntivite alérgica. No exame físico, são observadas massas com cor laranja e rosa-salmão multifocais ou bilaterais nos fórnices. Se a órbita estiver envolvida, poderão ocorrer proptose indolor com ou sem distúrbios de motilidade, diplopia, ptose e, raramente, visão reduzida.
- Pulmões: pode haver história de síndrome de Sjögren ou artrite reumatoide. Quarenta por cento são assintomáticos e são detectados de forma incidental como um nódulo solitário no pulmão



em uma radiografia torácica. Os pacientes sintomáticos podem apresentar febre, perda de peso, tosse, dispneia e hemoptise.[4]

- Glândula tireoide: massa tireoidiana; sinais e sintomas de obstrução (dispneia, disfagia, desvio traqueal) poderão ocorrer se a massa for grande. Pode ser difícil diferenciar entre o linfoma MALT da glândula tireoide e a tireoidite de Hashimoto.
- Pele: lesões papulonodulares isoladas ou múltiplas ou placas marrons ou vermelho-amarronzadas que são observadas principalmente ao longo dos membros ou costas.
- Mama: massa mamária aumentada e indolor.
- Dura-máter: déficits neurológicos focais.

## Avaliação laboratorial

Todos os pacientes devem realizar hemograma completo, contagem de reticulócitos e esfregaço de sangue para descartar anemia (decorrente de sangramento gastrointestinal) e para avaliar a adequação da resposta da medula. São necessários testes da função hepática séricos e perfil metabólico básico para avaliar a linha basal da função hepática e renal antes de iniciar o tratamento. Eletroforese de proteínas séricas com imunofixação deve ser realizada, pois uma paraproteína pode ser detectada em até um terço dos casos de diferenciação plasmocítica de linfomas MALT.[1] A microglobulina beta-2 e a lactato desidrogenase (LDH), se elevadas (o que é raro nos linfomas MALT), poderão servir como marcadores indiretos da atividade do linfoma. Estudos de rearranjo gênico de imunoglobulinas podem ajudar a distinguir o linfoma maligno (clonal) de condições benignas (policlonais), como hiperplasia e inflamação. Às vezes, a monoclonalidade pode ser demonstrada na gastrite crônica não complicada, e isso pode anteceder o surgimento do linfoma.[29] [30] O sangue periférico para a citometria de fluxo não é útil, já que os linfomas MALT geralmente não se manifestam em uma fase leucêmica.

[Fig-3]

## Endoscopia digestiva alta

A biópsia via endoscopia é considerada a principal investigação para diagnosticar linfomas MALT gástricos. Uma endoscopia digestiva alta sempre deve ser realizada em pacientes com sintomas crônicos no trato gastrointestinal superior. A aparência macroscópica do linfoma MALT gástrico mimetiza a gastrite crônica ou às vezes se apresenta como uma úlcera péptica. Portanto, uma biópsia é necessária para confirmar o diagnóstico. Ao fazer a coleta dos espécimes para a biópsia, é importante lembrar que estes devem ser retirados de diversas áreas, incluindo uma área macroscopicamente normal. Deve-se observar que o linfoma MALT gástrico se dissemina preferencialmente para a zona marginal esplênica, onde pode não ser detectado pelas técnicas histopatológicas convencionais.[31]

## Biópsia

Os espécimes devem ser obtidos de lesões gástricas e não gástricas suspeitas, em todos os locais possíveis. As avaliações patológica e histológica do espécime da biópsia são os métodos diagnósticos de escolha para os linfomas MALT. Também é importante demonstrar a presença de *H pylori* nos espécimes da biópsia, particularmente em relação ao linfoma MALT gástrico.

Deve-se evitar a aspiração com agulha fina das lesões; em vez disso, uma punção por agulha grossa (core biopsy) deve ser realizada. A biópsia da medula óssea ajuda a determinar se houve comprometimento e é importante para o estadiamento.

A característica morfológica habitual é a infiltração das células do linfoma em torno dos folículos das células B reativas fora da zona do manto preservada em uma distribuição na zona marginal. A



transformação de alto grau do linfoma MALT é caracterizada pela presença de números aumentados de células blásticas transformadas que têm um fenótipo de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). Esses casos devem ser formalmente diagnosticados como linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), e a presença de linfoma MALT concomitante deve ser observada.[1]

A imuno-histoquímica, realizada em seções teciduais, mostra células tumorais CD20-positivo, CD21-positivo, CD35-positivo, IgM-positivo, IgD-negativo, geralmente CD5-negativo, CD10-negativo, ciclinaD1-negativo.[32] Atualmente, não existe nenhum marcador tumoral de superfície específico para o linfoma MALT; a distinção de outros distúrbios linfoproliferativos de pequenas células B é baseada em uma combinação de morfologia, imuno-histoquímica e características clínicas.

[Fig-4]

[Fig-5]

## Estudos genéticos

As amostras da histologia devem ser analisadas em relação a 3 anomalias citogenéticas associadas a linfomas MALT:[33] [34]

- t(11;18): comumente encontrada em linfomas MALT do trato gastrointestinal e dos pulmões
- t(14;18): detectada em linfomas MALT de anexos oculares/orbitais e das glândulas salivares
- t(3;14): detectada em linfomas MALT da tireoide, de anexos oculares/orbitais e da pele.

Outras anomalias citogenéticas detectadas incluem a trissomia do 3 e a trissomia do 18.

Recomenda-se a realização da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) ou a análise por hibridização in situ fluorescente (FISH) em vez da cariotipagem convencional para demonstrar as anomalias acima, já que esses testes aumentam de maneira significativa a capacidade de detectar uma anomalia cromossômica. É preferido tecido fresco para esses testes. Entretanto, existem técnicas disponíveis para realizar estudos de FISH em tecidos embebidos com parafina.

## Exames por imagem

Deve ser solicitada uma tomografia computadorizada (TC) para o estadiamento (com realce por contraste sempre que possível) de pescoço, tórax, abdome e pelve. Atualmente, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) não tem qualquer papel nos linfomas MALT.[35] Uma ultrassonografia endoscópica do estômago é útil para o estadiamento do linfoma MALT e deve ser realizada sempre que disponível. A radiografia por contraste duplo do trato gastrointestinal poderá ser considerada quando houver sinais e sintomas de comprometimento intestinal, mas as investigações endoscópicas padrão não demonstram resultados positivos. A TC das glândulas salivares deve ser solicitada quando houver sintomas ou sinais de comprometimento das mesmas. Uma ressonância nuclear magnética (RNM) da órbita pode ser considerada em casos de linfoma MALT orbital. Entretanto, a RNM não é satisfatória para identificar a destruição ou o comprometimento dos ossos. Além disso, a doença conjuntival pode não ser percebida.

Muitos centros realizam um exame de angiografia sincronizada multinuclear (MUGA) do coração para avaliar a função ventricular, além de um estudo da taxa de filtração glomerular (TFG) do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para avaliar a função renal como parte da investigação para garantir que as funções cardíaca e renal estejam normais antes de iniciar um regime quimioterápico baseado em antraciclina (se necessário). Existem diversos estudos que documentam o uso da MUGA na cardiotoxicidade da antraciclina e na avaliação da função cardíaca; no entanto, a escolha entre MUGA e ecocardiografia pode depender dos recursos locais.

## Outra

A sorologia para *Helicobacter pylori* e/ou o teste do antígeno fecal para *H pylori* serão indicados em casos de linfoma MALT gástrico se a infecção por *H pylori* não for confirmada no espécime da biópsia gástrica. O anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) por ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) ou por ensaio de imunotransferência recombinante (RIBA) geralmente é solicitado em decorrência da associação com linfomas MALT não gástricos. A RT-PCR para ácido ribonucleico (RNA) viral será indicada se houver anticorpo positivo. O estado da hepatite B deve ser determinado antes do início da quimioterapia, pois há um risco de reativação do vírus durante a quimioterapia. O anticorpo de superfície e o antígeno de superfície da hepatite B, bem como a reação em cadeia da polimerase para o ácido desoxirribonucleico (DNA) (quando o antígeno de superfície é positivo), são estudados. Como há uma fraca associação entre a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os linfomas MALT não gástricos, a sorologia para HIV deve ser solicitada. A presença de *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter jejuni* e *Borrelia burgdorferi* deve ser avaliada nas biópsias de tecido no linfoma MALT não gástrico.[7]

Embora o estômago e o intestino delgado sejam envolvidos com maior frequência que o intestino grosso, este último pode ser afetado; a endoscopia de estadiamento de todo o trato gastrointestinal deve, portanto, ser considerada.

A otorrinolaringologia endoscópica geralmente é realizada quando existem sinais ou sintomas de comprometimento do anel de Waldeyer.

## Fatores de risco

### Fortes

#### infecção por *Helicobacter pylori*

- Uma associação entre o linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) gástrico e a gastrite crônica secundária à infecção por *H pylori* pode ser demonstrada em cerca de 90% dos casos.[7]

#### idade >60 anos

- A idade mediana global de manifestação é durante a sexta década de vida.[6]

#### doenças autoimunes

- Existe uma forte associação entre doenças autoimunes e linfomas MALT não gástricos.
- Sialadenite linfoepitelial foi associada ao linfoma MALT da glândula parótida, e a incidência de linfoma MALT na tireoide é alta em pacientes com tireoidite de Hashimoto.[13] [14] Além disso, a síndrome de Sjögren foi associada ao linfoma MALT das glândulas salivares e dos pulmões, enquanto a artrite reumatoide foi associada a linfoma MALT pulmonar.[15] [16]

### Fracos

#### sexo feminino

- Existe uma leve preponderância no sexo feminino, com uma razão entre homens:mulheres de 1:1.12.[6]

**infecção por Chlamydia psittaci**

- Foi associada a alguns casos de linfoma MALT de anexos oculares.[17]

**infecção por Campylobacter jejuni**

- Foi associada à doença imunoproliferativa do intestino delgado.[18]

**Infecção por Borrelia burgdorferi**

- Foi associada a linfomas MALT cutâneos.[19]

**infecção pelo vírus da hepatite C**

- Foi associada a linfomas MALT.[20] [21] [22]

**Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

- Demonstrou ter um possível papel na gênese do linfoma MALT, e o tratamento com terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) demonstrou induzir a remissão do linfoma MALT.[23]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

**história de gastrite por Helicobacter pylori (comum)**

- Fortemente associada ao linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) gástrico; a presença pode ser conhecida no momento da apresentação ou pode ser descoberta somente durante a investigação.

**história de distúrbio autoimune (comum)**

- Existe uma forte associação entre a doença autoimune e os linfomas MALT não gástricos.
- Sialadenite linfoepitelial foi associada ao linfoma MALT da glândula parótida, e a incidência de linfoma MALT na tireoide é alta em pacientes com tireoidite de Hashimoto.[13] [14]
- Além disso, a síndrome de Sjögren foi associada ao linfoma MALT das glândulas salivares e dos pulmões, enquanto a artrite reumatoide foi ligada ao linfoma MALT pulmonar.[15] [16]

**idade >60 anos (comum)**

- A idade mediana global de manifestação é durante a sexta década de vida.[6]

**dispepsia (comum)**

- Decorrente da inflamação da mucosa gástrica como consequência da gastrite.
- Uma associação entre o linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) gástrico e a gastrite crônica secundária à infecção por H pylori pode ser demonstrada em cerca de 90% dos casos.[7]

**desconforto epigástrico (comum)**

- Decorrente da inflamação da mucosa gástrica como consequência da gastrite.
- Uma associação entre o linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) gástrico e a gastrite crônica secundária à infecção por H pylori pode ser demonstrada em cerca de 90% dos casos.[7]

**lesões cutâneas (incomum)**

- O linfoma MALT cutâneo manifesta lesões papulonodulares isoladas ou múltiplas ou placas marrons ou vermelho-amarronzadas que são observadas principalmente ao longo dos membros ou costas.

### **olho vermelho ± fotofobia (incomum)**

- O linfoma MALT dos anexos oculares e da glândula lacrimal manifesta-se com hiperemia conjuntival indolor, com ou sem fotofobia. Isso mimetiza a conjuntivite alérgica. No exame físico, são observadas massas com cor laranja e rosa-salmão multifocais ou bilaterais nos fórnices.

### **proptose indolor, diplopia, distúrbios de motilidade dos olhos, ptose, visão reduzida (incomum)**

- Poderá ocorrer se houver comprometimento da órbita. Os linfomas MALT orbitais são mais comuns na órbita anterossuperior.

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **náuseas e/ou vômitos (incomum)**

- Decorrentes da gastrite. Uma associação entre o linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) gástrico e a gastrite crônica secundária à infecção por *H pylori* pode ser demonstrada em cerca de 90% dos casos.[7]

### **sangramento gastrointestinal (incomum)**

- Foi descrito em casos de linfoma MALT gástrico, mas não ocorre de maneira frequente. Em geral, decorrente da associação entre o linfoma MALT gástrico e a gastrite crônica secundária à infecção por *H pylori*. [7]
- Pode se manifestar com hematêmese (causada por erosão de um vaso sanguíneo, na base da úlcera ou da friabilidade aumentada dos vasos sanguíneos em decorrência da gastrite), melena (decorrente da exsudação lenta, mas significativa, de sangue do trato gastrointestinal superior) e/ou hematoquezia (decorrente da erosão de um vaso sanguíneo no trato gastrointestinal inferior).

### **febre (incomum)**

- Rara no linfoma MALT gástrico. Entretanto, foi descrita no linfoma MALT envolvendo os pulmões. Geralmente acima de 38 °C (100 °F). Classificada como um sintoma B, sendo uma característica importante se presente.

### **sudorese noturna (incomum)**

- Sintoma raro; se ocorrer, é tipicamente abundante (obriga o paciente a trocar de roupa).

### **perda de peso (incomum)**

- Observada com maior frequência no linfoma MALT não gástrico (especialmente se houver comprometimento do pulmão).
- A perda de peso >10% do peso corporal basal em <3 meses é considerada significativa.

### **dispneia, hemoptise, tosse (incomum)**

- Aproximadamente 40% dos linfomas MALT no pulmão manifestam sintomas pulmonares. A tosse é geralmente decorrente de irritação da árvore traqueobrônquica pelos linfonodos ou por um nódulo pulmonar.

### **edema das glândulas salivares (incomum)**

- O linfoma MALT que envolve as glândulas salivares pode se manifestar com uma massa que aumenta de tamanho nas glândulas salivares.

### **edema da tireoide (incomum)**

- Associado ao linfoma MALT da glândula tireoide. Pode ser difícil de diferenciar clinicamente da tireoidite de Hashimoto.

### **nódulo mamário (incomum)**

- O linfoma MALT da mama pode se manifestar como uma massa mamária indolor que aumenta de tamanho.

### **deficits neurológicos focais (incomum)**

- Decorrentes do comprometimento dural, e o deficit dependerá do local envolvido.

### **linfadenopatia (incomum)**

- Um achado incomum, mas pode estar presente em alguns pacientes.

## **Exames diagnóstico**

### **Primeiros exames a serem solicitados**

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A anemia pode ser decorrente de sangramento ou de anemia de doença crônica. A trombocitopenia ocorre em decorrência do envolvimento da medula óssea.</li> </ul>	<b>anemia, trombocitopenia</b>
<b>esfregaço sanguíneo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A microcitose e a hipocromasia são características da anemia decorrente de sangramento crônico. A anemia de doença crônica se manifesta com índices normais de eritrócitos.</li> </ul>	<b>a morfologia dos eritrócitos pode ser hipocrômica, microcítica ou normocrômica, normocítica</b>
<b>endoscopia digestiva alta</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sempre deve ser realizada em pacientes com sintomas crônicos no trato gastrointestinal superior. É essencial obter amostras de biópsia para o diagnóstico de linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa).</li> </ul>	<b>características de gastrite crônica ou de úlcera péptica são observadas</b>

Exame	Resultado
<b>biópsia do tecido afetado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A avaliação patológica e a avaliação histológica do espécime da biópsia são os métodos diagnósticos de escolha para os linfomas MALT. Deve-se evitar a aspiração com agulha fina das lesões; em vez disso, uma punção por agulha grossa (core biopsy) deve ser realizada. Devem ser realizadas várias biópsias de áreas afetadas macroscopicamente e de áreas com aparência normal.</li> <li>É importante demonstrar a presença de <i>Helicobacter pylori</i> nos espécimes da biópsia, particularmente em relação ao linfoma MALT gástrico. Em linfomas avançados com infiltração mais extensa da parede gástrica, pode ser difícil demonstrar a <i>H pylori</i> nos espécimes histológicos.[36]</li> <li>A presença de <i>Chlamydia psittaci</i>, <i>Campylobacter jejuni</i> e <i>Borrelia burgdorferi</i> deve ser investigada nas biópsias de tecido no linfoma MALT não gástrico.</li> <li>Se houver transformação de alto grau, deverão ser observados números aumentados de células blásticas transformadas com o fenótipo de linfoma difuso de grandes células B.</li> </ul> <p>[Fig-6]</p>	<b>infiltração das células do linfoma em uma distribuição na zona marginal em torno dos folículos das células B reativas fora da zona do manto preservada</b>
<b>sorologia para <i>H pylori</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicado se <i>H pylori</i> não for demonstrada em amostras da biópsia gástrica.</li> <li>A identificação de <i>H pylori</i> é necessária, pois os pacientes com a anomalia t(11;18) têm maior probabilidade de serem negativos para <i>H pylori</i> e, portanto, têm menor probabilidade de responder à terapia de erradicação.[7]</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>teste do antígeno fecal de <i>H pylori</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicado se <i>H pylori</i> não for demonstrada em amostras da biópsia gástrica.</li> <li>A identificação de <i>H pylori</i> é necessária, pois os pacientes com a anomalia t(11;18) têm maior probabilidade de serem negativos para <i>H pylori</i> e, portanto, têm menor probabilidade de responder à terapia de erradicação.[7]</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O fígado raramente está envolvido no linfoma MALT. Entretanto, são necessários testes da função hepática como investigação inicial para avaliar a função hepática antes de iniciar o tratamento.</li> </ul>	<b>normal ou elevado</b>
<b>perfil metabólico básico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para avaliar a função basal dos rins antes do tratamento.</li> </ul>	<b>normal ou anormal</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>biópsia da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil na determinação do comprometimento da medula óssea e importante para o estadiamento da doença.</li> <li>O aspirado da medula óssea deve ser enviado para morfologia e imunofenotipagem, e a trefina deve ser enviada para histologia, imuno-histoquímica e estudos genéticos.</li> </ul>	<b>positiva</b>

Exame	Resultado
<b>imuno-histoquímica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada em espécimes de tecido e da biópsia da medula óssea por trefina.</li> </ul>	<b>células tumorais CD20+ve, CD21+ve, CD35+ve, IgM +ve, IgD-ve, geralmente CD5-ve, CD10-ve, ciclinaD1-ve</b>
<b>reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) ou hibridização in situ fluorescente (FISH)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As amostras da histologia devem ser analisadas em relação a três anomalias citogenéticas associadas a linfomas MALT.[33] [34] Outras anomalias citogenéticas envolvendo os cromossomos 3 e 18 foram descritas.</li> </ul>	<b>pode mostrar t(11;18), t(14;18), t(3;14), trissomia do 3 ou trissomia do 18</b>
<b>estudos de rearranjo gênico das imunoglobulinas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajuda a distinguir a natureza clonal do linfoma de condições benignas, como inflamação crônica.</li> </ul>	<b>detecção de rearranjo gênico</b>
<b>eletroforese de proteínas séricas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cerca de um terço dos tumores MALT exibe diferenciação plasmocítica causando a secreção de uma paraproteína. Também pode ser usada para monitorar a doença. [Fig-3]</li> </ul>	<b>demonstra a presença de uma paraproteína</b>
<b>lactato desidrogenase (LDH) sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicação indireta da taxa proliferativa do linfoma; pode ser um importante fator de diagnóstico e prognóstico, embora raramente seja elevada em linfomas MALT.</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<b>microglobulina beta-2 sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicação indireta da taxa proliferativa do linfoma; pode ser um importante fator de diagnóstico e prognóstico, embora raramente seja elevada em linfomas MALT.</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<b>tomografia computadorizada (TC) para estadiamento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Isso é parte da investigação padrão para linfoma MALT. Em geral, realiza-se a TC no tórax, abdome e pelve, mas no pescoço é opcional.</li> </ul>	<b>variável</b>
<b>ultrassonografia endoscópica do estômago</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>São demonstrados o espessamento e o comprometimento das camadas submucosas individuais da parede gástrica. Útil para o estadiamento; em estágios mais tardios, a estrutura normal da parede gástrica no antro pode ser claramente distinguida.[37]</li> </ul>	<b>pode exibir infiltrado nodular focal da mucosa ou espessamento difuso circunscrito da mucosa</b>
<b>radiografia por contraste duplo do trato gastrointestinal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil quando houver sinais e sintomas de comprometimento intestinal, mas as investigações endoscópicas padrão não demonstram resultados positivos.</li> </ul>	<b>pode exibir úlceras (superficiais/profundas), massa com ou sem uma úlcera, espessamento de pregas, nodularidade da mucosa e padrão proeminente de áreas gástricas</b>



Exame	Resultado
<b>endoscopia digestiva baixa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Embora o estômago e o intestino delgado sejam envolvidos com maior frequência que o intestino grosso, este último pode ser afetado. A endoscopia de estadiamento de todo o trato gastrointestinal deve, portanto, ser considerada.</li> </ul>	pode exibir pólipos, úlceras, lesões nodulares ou descoloração da mucosa
<b>otorrinolaringologia endoscópica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usada quando existem sinais ou sintomas de comprometimento do anel de Waldeyer.</li> </ul>	pode exibir lesões de massa cística, espessamento crônico da mucosa ou hiperplasia linfoide
<b>TC das glândulas salivares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada quando existem sinais ou sintomas de comprometimento das glândulas salivares.</li> </ul>	pode exibir massa aumentada na parótida que simula um adenoma pleomórfico ou um tumor de Warthin; pode ser observado padrão cístico; linfonodos intraglandulares nas glândulas parótidas
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) da órbita</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os linfomas orbitais são mais comuns na órbita anterossuperior. As lesões geralmente são hipointensas ou isointensas em imagens ponderadas em T1 e hiperintensas em imagens ponderadas em T2. O realce com gadolínio é observado em imagens ponderadas em T1. Isso é indicativo de celularidade alta.</li> <li>A RNM não é satisfatória para identificar a destruição ou o comprometimento ósseo. Além disso, a doença conjuntival pode não ser percebida.</li> </ul>	pode exibir massa orbital
<b>sorologia da hepatite C</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Há uma associação entre a hepatite C e o linfoma MALT não gástrico. Se a sorologia for positiva, será indicado então um teste adicional por reação em cadeia da polimerase para determinar a carga viral.</li> </ul>	geralmente negativa; pode ser positiva
<b>sorologia para hepatite B</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Há um risco de reativação do vírus da hepatite B durante a quimioterapia caso a sorologia seja positiva.</li> </ul>	geralmente negativa; pode ser positiva
<b>sorologia do HIV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Há uma fraca associação entre o HIV e os linfomas MALT não gástricos.</li> </ul>	geralmente negativa; pode ser positiva
<b>angiografia sincronizada multinuclear (MUGA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil antes de escolher a quimioterapia baseada em antraciclina.</li> </ul>	função cardíaca na linha basal
<b>ecocardiografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil antes de escolher a quimioterapia baseada em antraciclina.</li> </ul>	função cardíaca na linha basal
<b>taxa de filtração glomerular (TFG) do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil antes de escolher a quimioterapia baseada em antraciclina.</li> </ul>	função renal na linha basal

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Linfoma de células do manto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinicamente indistinguível.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O espécime da biópsia mostra ausência de blastos transformados; expressão de CD5, imunoglobulina D (IgD) e ciclina D1 nuclear presente na imuno-histoquímica, CD23 é negativo; t(11;14) demonstrada com o teste citogenético.</li> </ul>
<b>Linfoma linfocítico de pequenas células</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As características clínicas típicas incluem linfadenopatia indolor, com ou sem sintomas B. A doença gastrointestinal é incomum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A imuno-histoquímica mostra positividade para CD5 e CD23, enquanto CD10 é negativo. As anomalias citogenéticas comuns são del13q14 ou trissomia do 12.</li> <li>Morfologicamente, o tumor também é composto de pequenas células B, mas lesões linfoepiteliais e plasmócitos são ausentes; a presença de CD5 em células B é uma característica diferencial.</li> <li>A biópsia da medula óssea geralmente demonstra comprometimento da mesma.</li> </ul>
<b>Linfoma folicular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Essa condição quase sempre se manifesta com doença nodal. A doença extranodal é incomum.</li> <li>A maioria dos pacientes tem doença disseminada na apresentação, linfonodos aumentados e esplenomegalia. Ocasionalmente pode apresentar massas palpáveis no abdome e dor abdominal ou sangramento gastrointestinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A imuno-histoquímica mostra células tumorais positivas para CD10 e BCL6 dentro e entre os folículos.</li> <li>A biópsia da medula óssea geralmente demonstra comprometimento da mesma.</li> </ul>
<b>Linfoma difuso de grandes células B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas são agressivos, com dor abdominal, vômitos e hematêmese ocorrendo de maneira mais comum que no linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) gástrico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A imuno-histoquímica revela células tumorais de tamanho médio a grande que são positivas para CD19, CD20 e CD79a com um alto índice proliferativo.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Úlcera péptica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinicamente indistinguível.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A monoclonalidade pode ser demonstrada usando estudos de rearranjo gênico de imunoglobulinas na ausência de linfoma MALT gástrico ou precede o desenvolvimento de linfoma MALT gástrico.</li> </ul>
<b>Tireoidite de Hashimoto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Causa hipotireoidismo que geralmente é insidioso no início, com sinais e sintomas evoluindo lentamente ao longo de meses a anos.</li> <li>Alguns dos sintomas comuns do hipotireoidismo incluem intolerância ao frio, rouquidão da voz e sintomas de pressão no pescoço decorrentes do aumento da tireoide, movimentos retardados e perda de energia, irregularidades menstruais (tipicamente menorrágia, infertilidade e perda de libido), depressão, demência e outros transtornos psiquiátricos, bem como perda de memória.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hormônio estimulante da tireoide (TSH) elevado com níveis baixos de T4 livre; anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) e antitireoglobulina (anti-TG) são positivos na maioria dos casos.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Sialadenite linfoepitelial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinicamente indistinguível.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia das glândulas salivares mostra um espectro de características histopatológicas que inclui: 1) infiltrado linfoide completamente benigno, com ou sem estrutura folicular linfoide associada, sem restrição de cadeia leve de imunoglobulina (Ig) em células B e sem qualquer característica de comportamento agressivo; 2) lesões linfoproliferativas, com ou sem áreas de restrição de cadeia leve de Ig em células B, com a presença comum de células semelhantes a centrócitos. Uma agressividade linfoepitelial mais ou menos pronunciada pode estar presente sem evidências definitivas de neoplasia.</li> <li>Clones de células B em mais de 50% dos casos são detectados por meio de métodos genéticos moleculares, mas isso não está correlacionado a evidências clínicas e morfológicas de linfoma evidente.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Sistema de estadiamento de Blackledge modificado (estadiamento de Lugano) do linfoma não Hodgkin gastrointestinal[38]

O sistema de estadiamento de Ann Arbor tem valor limitado neste linfoma. Um sistema de estadiamento alternativo proposto pela primeira vez por Blackledge et al., e mais tarde modificado pelo International Workshop em Lugano, Suíça, é mais apropriado.[39] [38]

Estádio I: confinado ao trato gastrointestinal (lesão primária isolada ou lesões múltiplas não contíguas)

- Estádio I1: infiltração limitada à mucosa, com ou sem comprometimento submucoso
- Estádio I2: infiltração para dentro da muscular própria, subserosa ou serosa, ou ambas.

Estádio II: estende-se para dentro do abdome a partir do sítio primário no trato gastrointestinal

- Estádio II1: envolvimento nodal local (paragástrico no linfoma gástrico)
- Estádio II2: envolvimento nodal à distância.

Estádio III: penetração da serosa, envolvendo órgãos e tecidos adjacentes.

Estádio IV: envolvimento extranodal disseminado ou envolvimento nodal supradiaphragmático concomitante.

## **Sistema de classificação histológica para linfomas MALT (tecido linfoide associado à mucosa) gástricos<sup>[24]</sup>**

Categoria A: linfoma MALT de baixo grau clássico, com <5% de blastos em aglomerados de até 10 células.

Categoria B: tumores com >10% a 20% de blastos ou aglomerados blásticos de até 20 células.

Categoria C: consistente com a típica transformação de alto grau, na qual lâminas de blastos e apenas pequenos focos de tumor de baixo grau podem ser observados.

Categoria D: corresponde ao linfoma de células B, sem um componente de baixo grau.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento baseia-se no subtipo histológico e na gravidade dos sintomas na apresentação. Na década de 1980, a cirurgia era a única linha de tratamento oferecida aos linfomas gástricos de baixo grau, como o linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa). Houve uma mudança no paradigma da terapia na década de 1990, quando o tratamento com antibióticos demonstrou ser efetivo em linfomas MALT gástricos localizados, refletindo os avanços na compreensão da patogênese da doença. Além disso, é importante observar que, dada a eficácia da quimioterapia e da radioterapia, hoje a cirurgia raramente é indicada no tratamento de linfomas MALT gástricos localizados ou avançados. A base do tratamento para linfomas MALT não gástricos localizados é a terapia local, como a extirpação cirúrgica, com ou sem radioterapia. Tumores em estágio avançado ou sintomáticos geralmente requerem quimioterapia sistêmica.

### Gástrico localizado: positivo ou negativo para *Helicobacter pylori*

A terapia inicial mais amplamente aceita para linfoma MALT gástrico positivo para *H pylori* em estágio inicial é uma combinação de antibióticos associada a inibidor da bomba de prótons (IBP). A terapia tripla (um IBP associado a 2 antibióticos) é preferida em relação à terapia quádrupla (IBP associado a bismutato tripotássio dicitrato associado a dois antibióticos). Os esquemas comumente usados são:

- Omeprazol, amoxicilina e claritromicina
- Omeprazol, metronidazol e claritromicina (para pacientes alérgicos à penicilina)
- Omeprazol, tetraciclina, metronidazol e bismutato tripotássio dicitrato.

As terapias de resgate que podem ser usadas em casos de resistência a terapias baseadas em claritromicina ou em metronidazol são:[40]

- Omeprazol, tetraciclina, metronidazol e bismutato tripotássio dicitrato (mencionado acima)
- Levofloxacino, amoxicilina e omeprazol
- Rifabutina, amoxicilina e omeprazol.

A duração do tratamento costuma ser de 10 a 14 dias para terapia tripla ou 7 a 14 dias para terapia quádrupla. As taxas de erradicação de *H pylori* de todos os 3 esquemas comumente usados excedem 85%.[7] [41] Não há evidências para dar suporte ao uso de quimioterapia adicional em pacientes que respondem à terapia de erradicação com antibióticos.[42] [43]

Não há nenhuma diretriz de tratamento definitiva para pacientes que não apresentam resposta clínica à terapia de erradicação de *H pylori* ou que são negativos para *H pylori* no diagnóstico. Intervenções terapêuticas distintas foram recomendadas, mas não há estudos clínicos randomizados disponíveis para a tomada de decisões baseada em evidências. Considera-se que os pacientes não apresentaram resposta clínica à antibioticoterapia quando não há regressão em endoscopias repetidas em 2 meses após a terapia de erradicação ou quando não há regressão completa em aproximadamente 18 meses após o tratamento.

O linfoma MALT gástrico localizado negativo para *H pylori* ou o linfoma MALT gástrico positivo para *H pylori* que exibe resposta insatisfatória à terapia de erradicação podem ser tratados com radioterapia no estômago e nos linfonodos perigástricos, com bons resultados. A irradiação de campo envolvido (dose total de 30 Gy administrados ao longo de 4 semanas) tornou-se a terapia de escolha para pacientes com a doença no estágio I e II em casos de linfoma MALT gástrico negativo para *H pylori* ou em casos em que há persistência do linfoma após a antibioticoterapia.[44] [45] [46] Uma recente análise de dados agrupados mostrou que a radioterapia isolada atingiu taxas de remissão significativamente mais altas

quando comparada com quimioterapia (97.3% vs. 85.3%), mas atingiu taxas similares às da cirurgia (97.3% vs. 92.5%).[47]

## Gástrico avançado: positivo ou negativo para H pylori

A doença não confinada ao estômago geralmente é tratada com quimioterapia sistêmica. Se o paciente for positivo para H pylori, a terapia de erradicação ainda deverá ser tentada. A escolha do esquema de quimioterapia depende do estado clínico do paciente, dos tratamentos prévios e do objetivo global da terapia (por exemplo, controle da doença). As opções incluem:

- Agentes alquilantes orais, como ciclofosfamida ou clorambucila[42] [48]
- Análogos da purina, como a cladribina ou a fludarabina; ambas completaram ensaios clínicos de fase II[49]
- A quimioterapia combinada com clorambucila, mitoxantrona e prednisona (prednisolona) ou com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (prednisolona) é bem tolerada[50]
- Fludarabina em combinação com mitoxantrona (FM)[51]
- A oxaliplatina demonstrou taxas de respostas encorajadoras[52]
- O rituximabe em combinação com a fludarabina ou o rituximabe em combinação com a ciclofosfamida, vincristina e prednisona (prednisolona) (R-CVP) também são indicados.[7]
- O rituximabe adicionado à clorambucila produz sobrevida livre de eventos em 5 anos em comparação com a clorambucila isolada em pacientes que não são adequados à terapia local.[53]

## Não gástrico

Cerca de 25% dos pacientes com linfoma MALT não gástrico apresentam doença disseminada, incluindo doença no estágio 4.

Glândulas salivares

- Os linfomas MALT das glândulas salivares se comportam de forma indolente, mesmo na ausência de tratamento. Muitos desses casos são monitorados sem terapia.[13] Quando tratados, não há diferenças significativas no desfecho entre pacientes tratados com cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Dessa forma, todas as 3 modalidades de tratamento podem ser usadas conforme apropriado.[54]

Anexos oculares, glândulas lacrimais e órbita

- Radioterapia é considerada o tratamento de primeira escolha.[55] [56]A erradicação de Chlamydia psittaci com doxiciclina demonstrou produzir regressão desses linfomas em alguns estudos e deve ser considerada se C psittaci for detectado no espécime da biópsia.[57]

Pulmão

- Para a doença localizada, geralmente é indicada a cirurgia (ressecção limitada) associada à radioterapia ou à quimioterapia. Se a doença for multifocal, deve-se considerar a quimioterapia isolada.[58] [59]

Pele

- O tratamento recomendado é a excisão cirúrgica, com ou sem radioterapia, ou a observação (especialmente em caso de lesões múltiplas). A radioterapia geralmente será aconselhada se as



margens da excisão forem incompletas. Foram publicados relatos de casos isolados do tratamento para *Borrelia burgdorferi* que resultaram na regressão completa desses tumores, mas não há dados suficientes para recomendar essa terapia como prática padrão.

#### Tireoide

- A doença local geralmente é tratada por meio de cirurgia com ou sem radioterapia. Em casos avançados, é oferecida a quimioterapia suplementar.

#### Mama ou dura-máter

- A excisão cirúrgica, com ou sem radioterapia, é a modalidade de tratamento preferida.

## Transformação histológica de alto grau: gástrico ou não gástrico

O linfoma MALT é definido como uma neoplasia de baixo grau. Entretanto, o linfoma MALT gástrico pode exibir um componente de transformação de alto grau. Isso é caracterizado por um aumento no número de blastos transformados, os quais por fim causam a completa obliteração do linfoma MALT original.[24]

Esses pacientes demonstram resistência ao tratamento antimicrobiano e exibem uma evolução mais rápida.[60] Esquemas quimioterápicos baseados em antraciclina, como o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona [prednisolona]), geralmente são recomendados. Esse esquema foi usado em combinação com o rituximabe (R-CHOP 21).

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo ( resumo )		
<b>gástrico localizado de baixo grau: positivo para <i>Helicobacter pylori</i></b>		
	1a	terapia de erradicação do <i>H pylori</i>
	2a	radioterapia
<b>gástrico localizado de baixo grau: negativo para <i>Helicobacter pylori</i></b>		
	1a	radioterapia
<b>gástrico avançado de baixo grau</b>		
■ positivo para <i>Helicobacter pylori</i>	1a	quimioterapia
	mais	terapia de erradicação do <i>H pylori</i>
<b>não gástrico de baixo grau</b>		
■ glândulas salivares	1a	observação

Agudo		( resumo )
	2a	cirurgia e/ou radioterapia e/ou quimioterapia
■ anexos oculares, glândulas lacrimais e órbita	1a	radioterapia
	adjunto	antibioticoterapia
■ pulmão: localizado	1a	ressecção limitada e radioterapia ou quimioterapia
■ pulmão: multifocal	1a	quimioterapia
■ pele	1a	observação ou cirurgia
	adjunto	radioterapia
	adjunto	antibioticoterapia
■ tireoide	1a	cirurgia ± radioterapia
	adjunto	quimioterapia
■ mama ou dura-máter	1a	cirurgia ± radioterapia
transformação histológica de alto grau: gástrico ou não gástrico		
	1a	quimioterapia

# Opções de tratamento

## Agudo

**gástrico localizado de baixo grau:  
positivo para *Helicobacter pylori***

### 1a terapia de erradicação do *H pylori*

#### Opções primárias

##### Terapia tripla

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

--E--

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

-ou-

» **metronidazol**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

--E--

» **claritromicina**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

#### Opções secundárias

##### Terapia quádrupla

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 7-14 dias

-e-

» **tetraciclina**: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia por 7-14 dias

-e-

» **metronidazol**: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia por 7-14 dias

-e-

» **bismutato tripotássio dicitrato**: 120 mg por via oral quatro vezes ao dia por 7-14 dias

#### Opções terciárias

##### Terapia tripla alternativa

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

-ou-

» **rifabutina**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

--E--

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

--E--

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

» A terapia inicial mais amplamente aceita para linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) gástrico positivo para *H pylori* em

## Agudo

estádio inicial é uma combinação de antibióticos associada a um inibidor da bomba de prótons (IBP).

» A terapia tripla (um IBP associado a 2 antibióticos) é preferida em relação à terapia quádrupla (IBP associado a bismutato tripotássio dicitrato associado a 2 antibióticos).

» Um exemplo de um esquema de terapia tripla é omeprazol associado a amoxicilina (ou metronidazol em pacientes alérgicos à penicilina) mais claritromicina.

» Um exemplo de um esquema de terapia quádrupla é omeprazol associado a tetraciclina, metronidazol e bismutato tripotássio dicitrato.

» As terapias de resgate que podem ser usadas em casos de resistência a terapias baseadas em claritromicina ou em metronidazol incluem terapia quádrupla baseada em bismutato tripotássio dicitrato (mencionada acima), terapia tripla baseada em levofloxacino ou terapia tripla baseada em rifabutina.[40]

### 2a radioterapia

» Considera-se que os pacientes não apresentaram resposta clínica à terapia de erradicação de *H pylori* quando não há regressão em endoscopias repetidas em 2 meses após o tratamento ou quando não há regressão completa em aproximadamente 18 meses após o tratamento.

» Esses pacientes podem então ser tratados com radioterapia no estômago e nos linfonodos perigástricos com bons resultados, particularmente mediante o uso da irradiação de campo envolvido (dose total de 30 Gy administrados ao longo de 4 semanas).[44] [45] [46] Entretanto, deve-se observar que não há estudos clínicos randomizados disponíveis para a tomada de decisões baseada em evidências para esse grupo de pacientes.

» Uma recente análise de dados agrupados mostrou que a radioterapia isolada atingiu taxas de remissão significativamente mais altas em comparação com a quimioterapia (97.3% vs. 85.3%), mas atingiu taxas similares as da cirurgia (97.3% vs. 92.5%).[47]

**gástrico localizado de baixo grau:  
negativo para *Helicobacter pylori***

### 1a radioterapia

## Agudo

» A irradiação de campo envolvido (dose total de 30 Gy administrados ao longo de 4 semanas) tornou-se a terapia de escolha para pacientes com a doença no estágio I e II em casos de linfoma MALT gástrico negativo para H pylori.[44] [45] [46] Entretanto, deve-se observar que não há estudos clínicos randomizados disponíveis para a tomada de decisões baseada em evidências para esse grupo de pacientes.

» Uma recente análise de dados agrupados mostrou que a radioterapia isolada atingiu taxas de remissão significativamente mais altas em comparação com a quimioterapia (97.3% vs. 85.3%), mas atingiu taxas similares as da cirurgia (97.3% vs. 92.5%).[47]

### gástrico avançado de baixo grau

gástrico avançado de baixo grau

1a

quimioterapia

#### Opções primárias

» ciclofosfamida

OU

» clorambucila

OU

» cladribina

OU

» fludarabina

OU

» clorambucila

-e-

» mitoxantrona

-e-

» prednisolona

OU

**ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (CVP)**

» ciclofosfamida

-e-

» vincristina

-e-

» prednisolona

OU

## Agudo

**fludarabina em combinação com mitoxantrona (FM)**

» fludarabina  
-e-  
» mitoxantrona

OU

» oxaliplatina

OU

» rituximabe  
-e-  
» clorambucila

OU

**rituximabe em combinação com a ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (R-CVP)**

» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» prednisolona

OU

» rituximabe  
-e-  
» fludarabina

OU

» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» fludarabina

» A doença não confinada ao estômago geralmente é tratada com quimioterapia sistêmica. A escolha do esquema de quimioterapia depende do estado clínico do paciente, dos tratamentos prévios e do objetivo global da terapia (por exemplo, controle da doença).

» O rituximabe adicionado à clorambucila produz sobrevida livre de eventos em 5 anos em comparação com a clorambucila isolada

## Agudo

■ positivo para *Helicobacter pylori*

mais

em pacientes que não são adequados à terapia local.[53]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**terapia de erradicação do *H pylori***

### Opções primárias

#### Terapia tripla

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

--E--

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

-ou-

» **metronidazol**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

--E--

» **claritromicina**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 10-14 dias

### Opções secundárias

#### Terapia quádrupla

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 7-14 dias

-e-

» **tetraciclina**: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia por 7-14 dias

-e-

» **metronidazol**: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia por 7-14 dias

-e-

» **bismutato tripotássio dicitrato**: 120 mg por via oral quatro vezes ao dia por 7-14 dias

### Opções terciárias

#### Terapia tripla alternativa

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

-ou-

» **rifabutina**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

--E--

» **amoxicilina**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

--E--

» **omeprazol**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

» Se o paciente for positivo para *H pylori*, a terapia de erradicação ainda deverá ser tentada.



## Agudo

- » A terapia tripla (um IBP associado a 2 antibióticos) é preferida em relação à terapia quádrupla (IBP associado a bismutato tripotássio dicitrato associado a 2 antibióticos).
- » Um exemplo de um esquema de terapia tripla é omeprazol associado a amoxicilina (ou metronidazol em pacientes alérgicos à penicilina) mais claritromicina.
- » Um exemplo de um esquema de terapia quádrupla é omeprazol associado a tetraciclina, metronidazol e bismutato tripotássio dicitrato.
- » As terapias de resgate que podem ser usadas em casos de resistência a terapias baseadas em claritromicina ou em metronidazol incluem terapia quádrupla baseada em bismutato tripotássio dicitrato (mencionada acima), terapia tripla baseada em levofloxacino ou terapia tripla baseada em rifabutina.[40]

## não gástrico de baixo grau

### ■ glândulas salivares

#### 1a observação

- » Os linfomas MALT das glândulas salivares se comportam de forma indolente, mesmo na ausência de tratamento. Muitos desses casos são monitorados sem necessidade de terapia.[13]

#### 2a cirurgia e/ou radioterapia e/ou quimioterapia

- » A base do tratamento para linfomas MALT não gástricos localizados é a terapia local, como a extirpação cirúrgica, com ou sem radioterapia. Tumores em estágio avançado ou sintomáticos geralmente requerem quimioterapia sistêmica.
- » Quando tratados, não há diferenças significativas no desfecho entre pacientes tratados com cirurgia, radioterapia ou quimioterapia.[54]
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### ■ anexos oculares, glândulas lacrimais e órbita

#### 1a radioterapia

- » Considerada como tratamento de primeira escolha.[55] [56]

#### adjunto antibioticoterapia

#### Opções primárias

## Agudo

			<ul style="list-style-type: none"><li>» <b>doxiciclina</b>: 100 mg por via oral duas vezes ao dia</li></ul>
			<ul style="list-style-type: none"><li>» A erradicação de Chlamydia psittaci com doxiciclina demonstrou produzir regressão de linfomas nos anexos oculares e nas glândulas lacrimais em alguns estudos e deverá ser considerada se C psittaci for detectada no espécime da biópsia.[57]</li><li>» Ciclo do tratamento: 7 dias.</li></ul>
■ pulmão: localizado	1a	<b>ressecção limitada e radioterapia ou quimioterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>» Para a doença pulmonar localizada, geralmente é indicada a cirurgia (ressecção limitada) associada à radioterapia ou à quimioterapia.[58] [59]</li><li>» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.</li></ul>
■ pulmão: multifocal	1a	<b>quimioterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>» Se a doença for multifocal, deve-se considerar a quimioterapia isolada.[58] [59]</li><li>» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.</li></ul>
■ pele	1a	<b>observação ou cirurgia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>» O tratamento recomendado é a excisão cirúrgica. Lesões múltiplas podem ser observadas.</li></ul>
	adjunto	<b>radioterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>» A radioterapia geralmente será aconselhada se as margens da excisão forem incompletas.</li></ul>
	adjunto	<b>antibioticoterapia</b>	<b>Opções primárias</b> <ul style="list-style-type: none"><li>» <b>doxiciclina</b>: 100 mg por via oral duas vezes ao dia</li><li>» Foram publicados relatos de casos isolados do tratamento para Borrelia burgdorferi que resultaram na regressão completa desses tumores, mas não há dados suficientes para recomendar essa terapia como prática padrão.</li><li>» Ciclo do tratamento: 7 dias.</li></ul>
■ tireoide	1a	<b>cirurgia ± radioterapia</b>	

## Agudo

### adjunto

» A doença local geralmente é tratada por meio de cirurgia, com ou sem radioterapia.

### quimioterapia

» Em casos avançados, é oferecida a quimioterapia suplementar.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ mama ou dura-máter

### 1a

### cirurgia ± radioterapia

» A excisão cirúrgica com ou sem radioterapia é a modalidade de tratamento preferida.

## transformação histológica de alto grau: gástrico ou não gástrico

### 1a

### quimioterapia

#### Opções primárias

#### CHOP

» [ciclofosfamida](#)  
-e-  
» [doxorrubicina](#)  
-e-  
» [vincristina](#)  
-e-  
» [prednisolona](#)

#### OU

#### R-CHOP 21

» [ciclofosfamida](#)  
-e-  
» [doxorrubicina](#)  
-e-  
» [vincristina](#)  
-e-  
» [prednisolona](#)  
-e-  
» [rituximabe](#)

» O linfoma MALT é definido como uma neoplasia de baixo grau. Entretanto, o linfoma MALT gástrico pode exibir um componente de transformação de alto grau. Isso é caracterizado por um aumento no número de blastos transformados, os quais por fim causam a completa obliteração do linfoma MALT original.[24]

» Esses pacientes demonstram resistência ao tratamento antimicrobiano e exibem uma evolução mais rápida.[60] Esquemas quimioterápicos baseados em antraciclina, como o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina,

## Agudo

vincristina e prednisona [prednisolona]), geralmente são recomendados. Esse esquema foi usado em combinação com o rituximabe (R-CHOP 21).

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

## Novidades

### **Radioimunoterapia (RIT)**

Ibritumomabe conjugado por tiuxetana em  $^{90}\text{Y}$ . Esta é uma nova intervenção terapêutica na qual o anticorpo monoclonal é marcado com um composto radioativo, que permite que ele exerça os efeitos tóxicos da radiação diretamente no local do tumor. As células tumorais bastante próximas ao anticorpo monoclonal, mas não diretamente atacadas por ele, também recebem parte da radiação ("efeito de fogo cruzado"). A radioimunoterapia funciona de maneira similar à radioterapia por feixe externo convencional, mas evita os efeitos adversos. Existem relatos de casos em que esse tratamento é bem tolerado em pacientes com linfomas MALT (tecido linfoide associado à mucosa).<sup>[61]</sup> Entretanto, estudos adicionais são necessários para comprovar o papel da radioimunoterapia em pacientes com linfomas MALT gástricos recidivantes ou refratários a antibióticos.

## Recomendações

### Monitoramento

É necessário realizar o teste do antígeno fecal ou o teste respiratório para *Helicobacter pylori* 2 meses após a terapia de erradicação para documentar a erradicação bem-sucedida de *H. pylori*. O exame endoscópico com várias biópsias deve ser realizado de 3 a 6 meses após a terapia de erradicação para avaliar a regressão do linfoma. Ele deve ser repetido a cada 6 meses durante 2 anos, seguido por exame endoscópico anual subsequentemente. Os pacientes com uma resposta parcial ou sem resposta clínica após a terapia de erradicação geralmente são acompanhados com endoscopias seriadas realizadas a cada 3 meses para avaliar a resposta ao tratamento. Se o paciente não apresentar remissão completa após 6 meses ou se apresentar remissão parcial após 3 meses, um tratamento alternativo geralmente será considerado.

Em geral, os pacientes devem ser examinados e monitorados antes de cada ciclo de quimioterapia, com hemograma completo, perfil metabólico básico, testes da função hepática e lactato desidrogenase (LDH). Isso auxilia as decisões de tratamento (por exemplo, ajustes da dose dos agentes quimioterápicos). É aconselhável o monitoramento de rotina da contagem diferencial para a neutropenia grave. Novo estadiamento com tomografia computadorizada (TC) deve ser realizado durante ou após o fim da terapia. Os pacientes com histologia agressiva que obtiverem resposta completa deverão ser acompanhados a cada 3 meses durante 24 meses e a cada 6 meses durante os próximos 36 meses.

### Instruções ao paciente

Os pacientes em quimioterapia devem ser informados a respeito dos possíveis efeitos adversos. Eles devem ser orientados a monitorar a si próprios com relação a sinais e sintomas de infecção e a buscar atendimento médico caso não se sintam bem e apresentem febre, calafrios, resfriados, tosse, diarreia, sintomas urinários, erupções cutâneas ou sangramento. A importância de uma boa higiene e de uma dieta saudável também deve ser enfatizada.

Os pacientes que completaram o tratamento devem ser aconselhados a relatar a seu médico caso observem febre, sudorese noturna, perda de peso ou recorrência dos sinais e sintomas manifestos.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações relacionadas à quimioterapia	variável	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Mielossupressão (quimioterapia combinada ou com agente único).</p> <p>Cistite hemorrágica (ciclofosfamida).</p> <p>Imunossupressão que causa infecções (fludarabina ou cladribina).</p> <p>Neuropatia periférica (vincristina).</p> <p>SIHAD (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) (vincristina).</p> <p>Constipação (vincristina).</p> <p>Insuficiência cardíaca (esquemas baseados em antraciclina).</p> <p>Displasia relacionada à terapia ou leucemia aguda (agentes alquilantes [por exemplo, ciclofosfamida ou clorambucila]).</p>		
<b>complicações relacionadas à radioterapia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Poderá ocorrer pneumonite se o campo envolvido for o pulmão.</p> <p>Leucemias secundárias, como leucemia linfocítica aguda e leucemia mieloide aguda.</p> <p>Câncer de mama se o campo envolvido for o tórax.</p> <p>Outras neoplasias sólidas.</p>		
<b>hematêmese</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Ocorre em decorrência da erosão de um vaso sanguíneo na base de uma úlcera gástrica ou como consequência de exsudação generalizada do tecido gástrico inflamado. A injeção endoscópica da base da úlcera ou, em casos graves, a gastrectomia podem ser realizadas para o tratamento.</p>		
<b>anemia ferropriva</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Pode ocorrer como resultado do sangramento crônico decorrente do linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) gástrico. Baixa concentração de ferro sérico, alta capacidade total de ligação do ferro (TIBC) e baixos níveis de saturação de transferrina confirmam o diagnóstico.</p>		
<b>perfuração do estômago ou do intestino</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Isso pode ocorrer durante os primeiros dias após o início da quimioterapia, pois a parede do estômago ou do intestino se torna mais fina. A ressutura da área perfurada ou o tratamento não cirúrgico conservador geralmente são considerados.</p>		
<b>obstrução intestinal</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Provavelmente decorrente de uma massa que vem aumentando de tamanho e não responde ao tratamento ou de intussuscepção. O tratamento envolve a ressecção cirúrgica e anastomose.</p>		



## Prognóstico

Em geral, a perspectiva para linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) de baixo grau é favorável.

### Fatores de prognóstico desfavorável

Os fatores incluem baixa capacidade funcional no momento do diagnóstico, presença da anomalia citogenética t(11;18) e transformação de alto grau. A anomalia t(11;18) foi implicada na resposta desfavorável à terapia de erradicação de *Helicobacter pylori*, em tumores MALT negativos para *H pylori* e na alta incidência de apresentação em estágio avançado.

### Linfoma MALT positivo para *H pylori* em estágio inicial

A antibioticoterapia isolada induz uma remissão em longo prazo em 60% a 100% dos pacientes.[62] A taxa de remissão é significativamente superior em pacientes com linfoma em estágio I em comparação com linfoma em estágio II (78.4% versus 55.6%), em asiáticos em comparação com pessoas brancas (84.1% versus 73.8%) e em linfoma com localização distal no estômago em comparação com localização proximal (91.8% versus 75.7%).[63] Além disso, a taxa de remissão é mais alta em pacientes nos quais a translocação AP12-MALT1 não foi detectada.[63] O período de tempo necessário para se obter a remissão completa varia de 3 meses a >1 ano.[64]

### Linfoma MALT negativo para *H pylori* ou em estágio avançado

Geralmente é resistente a antibióticos. A resposta completa é atingida em 90% dos casos nos quais a doença está localizada no estômago, com taxa de sobrevida livre de doença após 5 anos e taxa de sobrevida global de 98% e 77%, respectivamente.[46]

Na doença disseminada, a resposta completa é observada em cerca de 75% dos casos tratados com agentes alquilantes ou com análogos da purina.[65]

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Gastric marginal zone lymphoma of MALT type

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

#### Control of pain in adults with cancer

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2008

### Internacional

#### Review: mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists

**Publicado por:** Journal of Clinical Pathology

**Última publicação em:**  
2007

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2017

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Gastric marginal zone lymphoma of MALT type

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

#### Long term follow up care of survivors of childhood cancer

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2013

#### Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas

**Publicado por:** Italian Society of Hematology; The Italian Society of Experimental Hematology; The Italian Group for Bone Marrow Transplantation

**Última publicação em:**  
2008

## Europa

### Control of pain in adults with cancer

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2008

## América do Norte

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2017

## Artigos principais

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, eds. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics: tumors of haemopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- Cohen SM, Petryk M, Varma M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncologist*. 2006;11:1100-1117. [Resumo](#)
- Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;359-364. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, eds. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics: tumors of haemopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-1392. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Cohen SM, Petryk M, Varma M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncologist*. 2006;11:1100-1117. [Resumo](#)
5. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89:3909-3918. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. An SK, Han JK, Kim YH, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: spectrum of findings at double-contrast gastrointestinal examination with pathologic correlation. *Radiographics*. 2001;21:1491-1502. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;359-364. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol*. 1999;10:637-645. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, et al. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet*. 1992;339:834-835. [Resumo](#)
10. Pinkel D. Differentiating juvenile myelomonocytic leukemia from infectious disease. *Blood*. 1998;91:365-367. [Texto completo](#) [Resumo](#)

11. Price SK. Immunoproliferative small intestinal disease: a study of 13 cases with alpha heavy-chain disease. *Histopathology*. 1990;17:7-17. [Resumo](#)
12. Zucca E, Conconi A, Roggero E, et al. Non-gastric MALT lymphomas: a survey of 369 European patients. The International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2000;11:99.
13. Diss TC, Wotherspoon AC, Speight P, et al. B-cell monoclonality, Epstein Barr virus and t(14;18) in myoepithelial sialadenitis and low-grade B-cell MALT lymphoma of the parotid gland. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:531-536. [Resumo](#)
14. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol*. 1999;26:316-323. [Resumo](#)
15. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med*. 1978;89:888-892. [Resumo](#)
16. Talan N, Sokoloff L, Barth WF. Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma," macroglobulinemia). *Am J Med*. 1967;43:50-65. [Resumo](#)
17. Cerroni L, Zochling N, Putz B, et al. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 1997;24:457-461. [Resumo](#)
18. Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, et al. Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: a multicenter prospective trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1375-1382. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. 2004;350:239-248. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Luppi M, Longo G, Ferrari MG, et al. Additional neoplasms and HCV infection in low-grade lymphoma of MALT type. *Br J Haematol*. 1996;94:373-375. [Resumo](#)
21. Ascoli V, Lo Coco F, Artini M, et al. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol*. 1998;109:600-609. [Resumo](#)
22. Zucca E, Roggero E, Maggi-Solca N, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus infections among non-Hodgkin's lymphoma patients in Southern Switzerland. *Haematologica*. 2000;85:147-153. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Girard T, Luquet-Besson I, Baran-Marszak F, et al. HIV+ MALT lymphoma remission induced by highly active antiretroviral therapy alone. *Eur J Haematol*. 2005;74:70-72. [Resumo](#)
24. de Jong D, Boot H, van Heerde P, et al. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology*. 1997;112:1466-1474. [Resumo](#)
25. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2002;122:1286-1294. [Resumo](#)

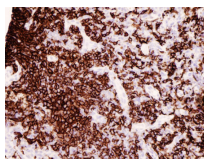
26. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma. Blood. 2003;101:2547-2550. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. Blood. 2001;98:1182-1187. [Resumo](#)
28. Starostik P, Patzner J, Greiner A, et al. Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. Blood. 2002;99:3-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, et al. B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. Am J Pathol. 1998;152:1271-1279. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. Molecular analysis of the progression from Helicobacter pylori-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. N Engl J Med. 1998;338:804-810. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, et al. MALT lymphomas. Haematology Am Soc Hematol Educ Program. 2001;241-258. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Kahl BS. Update: gastric MALT lymphoma. Curr Opin Oncol. 2003;15:347-352. [Resumo](#)
33. Streubel B, Huber D, Wohrer S, et al. Frequency of chromosomal aberrations involving MALT1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in patients with Sjogren's syndrome. Clin. Cancer Res. 2004;10:476-480. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Ramstein ED, Dogan A, Einerson RR, et al. The incidence and anatomic site specificity of chromosomal translocations in primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) in North America. Am J Surg Pathol. 2006;30:1546-1553. [Resumo](#)
35. Perry C, Herishanu Y, Metzger U, et al. Diagnostic accuracy of PET/CT in patients with extranodal marginal zone MALT lymphoma. Eur J Haematol. 2007;79:205-209. [Resumo](#)
36. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, et al. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma: a histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. Cancer. 1997 Jan 1;79(1):3-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Fischbach W. Endosonographic diagnosis and treatment planning in gastrointestinal lymphoma. In: Dietrich CF, ed. Endoscopic ultrasound: an introductory manual and atlas. New York, NY: Thieme; 2006:155-160.
38. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol. 1994;5:397-400. [Resumo](#)
39. Blackledge G, Bush H, Dodge OG, et al. A study of gastro-intestinal lymphoma. J Clin Oncol. 1979;5:209-219. [Resumo](#)

40. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al; Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:1587-1600. [Resumo](#)
41. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for Helicobacter pylori in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. Am J Gastroenterol. 2009;104:1932-1937. [Resumo](#)
42. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. Am J Gastroenterol. 2002;97:292-297. [Resumo](#)
43. Hancock BW, Qian W, Linch D, et al. Chlorambucil versus observation after anti-Helicobacter therapy in gastric MALT lymphomas: results of the international randomised LY03 trial. Br J Haematol. 2009;144:367-375. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol. 1998;16:1916-1921. [Resumo](#)
45. Yahalom J. MALT lymphomas: a radiation oncology viewpoint. Ann Hematol. 2001;80(suppl 3):B100S-B105S. [Resumo](#)
46. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. J Clin Oncol. 2003;21:4157-4164. [Resumo](#)
47. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to Helicobacter pylori therapy: a pooled-data analysis. Med Oncol. 2010;27:291-295. [Resumo](#)
48. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. J Clin Oncol. 1995;13:2524-2529. [Resumo](#)
49. Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. J Clin Oncol. 2002;20:3872-3877. [Resumo](#)
50. Wohrer S, Drach J, Hejna M, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) with mitoxantrone, chlorambucil and prednisone (MCP). Ann Oncol. 2003;14:1758-1761. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Zinzani PL, Stefoni V, Musuraca G, et al. Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Cancer. 2004;100:2190-2194. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Raderer M, Wohrer S, Bartsch R, et al. Phase II study of oxaliplatin for treatment of patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:8442-8446. [Resumo](#)

53. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol*. 2013;31:565-572. [Resumo](#)
54. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, et al. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol*. 2004;126:43-49. [Resumo](#)
55. Uno T, Isobe K, Shikama N, et al. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: a multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer*. 2003;98:865-871. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Agulnik M, Tsang R, Baker MA, et al. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the lacrimal gland: case report and review of literature. *Am J Clin Oncol*. 2001;24:67-70. [Resumo](#)
57. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:586-594. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Fiche M, Caprons F, Berger F, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology*. 1995;26:529-537. [Resumo](#)
59. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, et al. Successful treatment of BALT lymphoma with combined chemotherapy. *Thorax*. 2003;58:368-369. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. de Jong D, Boot H, Taal B. Histologic grading with clinical relevance in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Recent Results Cancer Res*. 2000;156:27-32. [Resumo](#)
61. Witzig TE, Gordon LI, Emmanouilides C, et al. Safety and efficacy of Zevalin in four patients with mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Blood*. 2001;98:254b.
62. Bertoni F, Conconi A, Capella C, et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood*. 2002;99:2541-2544. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:105-110. [Resumo](#)
64. Zucca E, Cavalli F. Are antibiotics the treatment of choice for gastric lymphoma? *Curr Hematol Rep*. 2004;3:11-16. [Resumo](#)
65. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:307-313. [Texto completo](#) [Resumo](#)

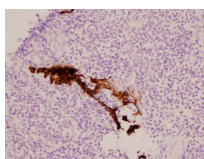


## Imagens



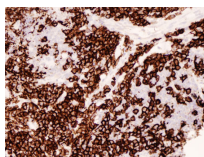
**Figura 1:** Infiltrado de células linfoides no pulmão, confirmando a origem de células B (coloração de CD20, x200)

*Dos acervos de Dr. R. Joshi e Dr. C. McNamara; usado com permissão*



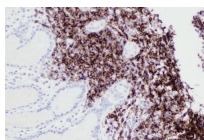
**Figura 2:** Linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) do pulmão: epitélio respiratório residual distorcido por infiltrados de linfócitos; lesão linfoepitelial (coloração de citoqueratina, x200)

*Dos acervos de Dr. R. Joshi e Dr. C. McNamara; usado com permissão*



**Figura 3:** Linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) do pulmão: partes desse tumor demonstram diferenciação plasmocítica notável (coloração de CD138, x200)

*Dos acervos de Dr. R. Joshi e Dr. C. McNamara; usado com permissão*



**Figura 4:** Linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) gástrico: infiltração do epitélio gástrico por linfócitos B neoplásicos (coloração de CD20, x200)

Dos acervos de Dr. R. Joshi e Dr. C. McNamara; usado com permissão

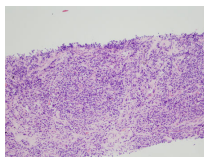


Figura 5: Linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) do pulmão: parênquima pulmonar substituído por um infiltrado neoplásico de pequenos linfócitos; um folículo em torno das células da zona marginal neoplásica pode ser reconhecido no centro da imagem (coloração de hematoxilina-eosina [H&E], ×200)

Dos acervos de Dr. R. Joshi e Dr. C. McNamara; usado com permissão

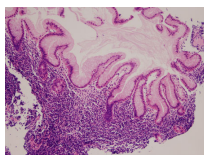


Figura 6: Linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) gástrico: epitélio gástrico normal distorcido por um infiltrado neoplásico de linfócitos que se estende para dentro do epitélio gástrico superficial (coloração de hematoxilina-eosina [H&E], ×200)

Dos acervos de Dr. R. Joshi e Dr. C. McNamara; usado com permissão

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 28, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Rahul Joshi, MBBS, MRCP, FRCPath**

Consultant Haematologist  
Luton and Dunstable Hospital NHS Foundation Trust, Luton, UK  
DIVULGAÇÕES: RJ declares that he has no competing interests.

---

**Christopher McNamara, MBBS (Hons), FRACP, FRCPA, FRCPath**

Consultant Haematologist  
Royal Free Hospital, London, UK  
DIVULGAÇÕES: CM declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Markus Raderer, MD**

Professor of Medicine  
Department of Internal Medicine I, Division of Oncology, Medical University Vienna, Austria  
DIVULGAÇÕES: MR is an author of a number of references cited in this monograph.

---

**Alan Lichtin, MD**

Staff Hematologist  
Cleveland Clinic Taussig Cancer Center, Cleveland, OH  
DIVULGAÇÕES: AL declares that he has no competing interests.

---

**Ian Chau, MD**

Consultant Medical Oncologist  
Royal Marsden Hospital, Sutton, UK  
DIVULGAÇÕES: IC has been reimbursed by Roche Products, the manufacturer of rituximab, for attending several conferences. IC has also served on advisory boards and received honorarium for giving presentations for Roche Products. IC has received research funding from Novartis to conduct academic studies in the treatment of colorectal cancer.