ANÁLISE DO PERFIL CLÍNICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LINFOMA PRIMÁRIO DO TRATO GASTROINTESTINAL NOS ÚLTIMOS 15 ANOS NOS CAMPOS GERAIS

Évelyn Amanda Baller (BIC/Fundação Araucária/UEPG), Mário Rodrigues Montemor Netto (Orientador), e-mail: montemornetto@gmail.com.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Medicina.

Ciências da Saúde, Medicina, Clínica Médica, Cancerologia.

Palavras-chave: Linfoma, Gastrointestinal, Imunohistoquímica.

Resumo

Introdução: os linfomas primários do trato gastrointestinal são um grupo heterogêneo de doenças e correspondem a forma mais comum de linfomas não-Hodgkin extranodais. A imuno-histoquímica tem sido empregada para realizar adequada diferenciação diagnóstica. Materiais e Métodos: analisaram-se todos os laudos de imuno-histoquímica no período de 2002 a 2016, sendo selecionados aqueles com o diagnóstico de linfoma e analisado o sítio anatômico da doença. Foram coletadas informações sobre clínica e marcadores moleculares, e cruzadas com dados de prontuários médicos de um serviço de oncologia, com o objetivo de determinar o perfil dos pacientes diagnosticados com esse tipo de linfoma. Resultados e Discussão: foram diagnosticados 25 casos dos referidos linfomas. O subtipo histológico mais comum foi o linfoma difuso de grandes células B. A clínica foi condizente com o esperado e na expressão imuno-histoquímica, os marcadores mais pesquisados foram os de células B. Conclusões: a série de casos condiz com a literatura e novos estudos avaliando clínica e marcação molecular são necessários para aprimorar a abordagem aos pacientes.

Introdução

Os linfomas primários do trato gastrointestinal (TGI) são um grupo heterogêneo de doenças que consistem em neoplasias malignas originadas de linfócitos, que em geral, se apresentam a partir da formação de massas tumorais sólidas (ABBAS, 2010). Fala-se nesse tipo de linfoma, a doença que envolve predominantemente qualquer seção do TGI, desde a orofaringe até o reto; (ABBAS, 2010; COSTA, 2010). Essas neoplasias representam as formas mais comuns de linfomas não-Hodgkin em sítios extranodais, apresentando uma clínica inespecífica e indistinguível de outras condições malignas e benignas. Os sintomas variam de dor, náusea, vômito, emagrecimento, sangramento gastrointestinal e massa abdominal. Ao exame histopatológico, mais de 90% desses linfomas são da linhagem de células B, sendo o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) o subtipo histológico mais comum e, podendo ser encontrado em qualquer sítio do TGI. (COSTA, 2010; GHIMIRE, WU e ZHU, 2011). Em virtude da inespecificidade clínica, a capacidade funcional dos pacientes é avaliada pelos índices de Karnofsky ou OMS, equivalentes entre si (WANG, ZHAO e LIU, 2016). Além disso, por se tratar de uma entidade com uma série de variedades clinico patológicas de características próprias, a imuno-histoquímica tem sido amplamente empregada com intuito de proporcionar subsídios

para a realização de uma adequada diferenciação diagnóstica (GHIMIRE, WU e ZHU, 2011).

Materiais e Métodos

Realizou-se um estudo descritivo retrospectivo transversal, no qual foram analisados todos os laudos de exames de imuno-histoquímica realizados no período entre 2002 e 2016 por um dos serviços de anatomia patológica que atendem a região dos Campos Gerais, a qual ainda carece de dados acerca da distribuição das neoplasias linfoides.

Selecionaram-se todos os laudos que apresentaram como diagnóstico final qualquer variante de linfoma. Os exames cujos laudos eram inconclusivos ou que apresentavam dúvida no diagnóstico foram excluídos da pesquisa. Dos referidos laudos, foram coletados primeiramente o sítio anatômico do exame, e com base nessas informações, selecionados somente aqueles cujo sítio primário era o trato gastrointestinal (TGI), totalizando uma série de 25 casos.

A partir de então, dados como idade e sexo do paciente, informações clínicas cedidas pelo médico solicitante do exame e resultado dos marcadores moleculares foram descritos. Essas informações foram cruzadas com os prontuários médicos fornecidos por um serviço de oncologia da mesma região, sendo obtidos dados clínicos como índices de *performance status* utilizados na oncologia, estadiamento da doença e número de óbitos.

A tabulação foi realizada com auxílio do software Microsoft Excel versão 2016, sendo analisados quanto ao perfil clínico e imuno-histoquímico, e posteriormente correlacionados com a literatura existente.

Resultados e Discussão

Dos 293 casos de linfomas detectados pelo estudo dos laudos de exames imuno-histoquímicos no período entre 2002 e 2016, vinte e cinco (8,53%) foram de linfoma primário do TGI, sendo também responsáveis por 53,19% dos linfomas de sítios extranodais.

A distribuição dos exames de acordo com o sexo foi de 14 homens (56%) e 11 mulheres (44%), seguindo a distribuição mundial que mostra os homens relativamente mais acometidos. A faixa etária predominante ao momento da realização do exame foi a de 71-80 anos (n=7) seguida da faixa de 51-60 anos (n=5), sendo a média de idade dos pacientes de 55,1 anos, alcançando o valor de 64 anos para mulheres e 48 anos dos homens.

O subtipo predominantemente encontrado foi o linfoma difuso de grandes células B (18 casos, 72%) - essa variante é responsável por 30 – 58% de todos os linfomas não-Hodgkin, com uma incidência estimada da doença na União Europeia de 3-4 casos por 100.000 habitantes/ano. Seguindo em ordem decrescente de frequência: linfoma de células do manto (2 casos, 8%), linfoma MALT (2 casos, 8%), linfoma difuso de grandes células B com células em anel de sinete (1 caso, 4%), linfoma folicular (1 caso, 4%) e linfoma não-Hodgkin de células B (1 caso, 4%).

Dentre os locais do TGI, o estômago foi o mais acometido (15 casos, 60%), seguido do cólon (5 casos, 20%) – sendo 3 casos de cólon direito e intestino delgado (5 casos, 20%) – sendo 3 casos de duodeno. A prevalência do subtipo e do local se relacionam, como é visto pela análise – no estômago 73,33% são linfoma difuso de grandes células B; 13,33% são MALT.

Informações sobre sintomatologia, fornecidas no resumo da história clínica dos pacientes, estavam disponíveis em 22 dos 25 laudos referentes à linfoma primário do TGI. O principal sintoma referido foi a presença de massa e/ou tumor abdominal, ocorrendo em 22,73% dos casos (n = 5).

Relato de dor em topografias do sítio primário tumoral ocorreram em 18,18% dos casos (n=4). Outros sintomas relevantes foram: emagrecimento (13,64%), vômito (13,64%) e infecção por *Helicobacter pylori* (13,64%) - segundo Costa (2010) a infecção por *H. pylori,* parasita usual do estômago, está presente em mais de 90% dos casos de linfomas do tipo MALT, estando intrinsecamente envolvida na etiopatogênese dessa modalidade.

Em prontuário clínico, 17 pacientes dos 25 continham informações sobre o estadiamento da doença, *performance status* e óbitos. Com relação ao estadiamento, a classificação UICC foi utilizada em 3 pacientes, contudo como essa classificação não é o padrão preconizado para estadiamento das neoplasias linfoides, os referidos casos não foram considerados. Nos outros 14 pacientes a classificação Ann Arbor, a qual considera o número de regiões linfáticas acometidas, sítios extranodais (E), envolvimento linfonodal regional e à distância, lateralidade com relação ao diafragma e disseminação, foi utilizada, sendo que 13 pacientes mantiveram o mesmo estágio inicial e ao fim (1A = 2 casos, 1B = 1 caso, 2A = 3 casos, 2B = 1 caso, 3B = 2 casos, 4B= 4 casos); um paciente teve Ann Arbor inicial 1B, evoluindo para 3B ao final.

De acordo com índices de Karnofsky e da OMS, usados na oncologia para *performance status*, a maioria dos pacientes (n=7) teve nota 70-80 Karnofsky/ 1 OMS, seguido de nota 30-40 Karnofsky/ 3 OMS (n=5), 90-100 Karnofsky/ 0 OMS (n=3) e 50-60 Karnofsky/ 2 OMS (n=2). Esses índices encontram-se habitualmente reduzidos em neoplacias que envolvem os linfócitos T, o que corrobora com a análise em questão, onde nenhum paciente obteve índice menor do que 30-40 Karnofsky/3 OMS, pois os subtipos de linfomas visto restringem-se aos de células B. O número de óbitos foi de 9 casos, dentre os 17, não sendo considerada a causa ou o período em que ocorreram.

Os resultados dos principais marcadores imuno-histoquímicos pesquisados estão apresentados na tabela 1. Os imunomarcadores mais vezes pesquisados analisando-se a totalidade dos casos foram CD20, CD3, kI-67, LCA, AE1/AE3, BCL-2, CD10, CD5, EMA, HMB45, Ciclina D1, VIM e BCL-6. A média dos índices de proliferação tumoral, averiguados a partir dos resultados do imunomarcador kI-67 foi de 59%, tendo sida essa pesquisa realizada em 20 casos - estudos mostraram que sua superexpressão se correlaciona com baixas taxas de sobrevida, ao mesmo tempo que respondem melhor a quimioterapia. É válido ressaltar que o marcador CD20 foi pesquisado em todos os casos, e como o quadro de neoplasias são derivadas de células B, foi positivo em toda a série. Entende-se por resultados a informação pertinente aos dados coletados e analisados, abrangendo estudos de caso.

Tabela 1. Resultados dos principais marcadores imuno-histoquímicos pesquisados no diagnóstico de linfoma primário do trato gastrointestinal.

Marcador	**N (+)** [a]	**%**[b]	**Marcador**	**N (+)**	**%**
CD20	25/25	100%	CD21	2/3	67%
CD3	16/20	80%	CD15	1/2	50%
LCA[c]	10/10	100%	MUM1	2/2	100%
AE1/AE3	3/15	20%	CKAL	0/2	0%

BCL-2	8/10	80%	KAPPA	2/2	100%
CD10	5/9	56%	LAMBDA	2/2	100%
CD5	5/6	83%	CK7	0/2	0%
EMA	2/5	40%	CD45RO	2/2	100%
HMB45	4/4	100%	CD34	1/2	50%
CICLINA D1	1/4	25%	CD79a	1/1	100%
VIM	2/4	50%	CD35	0/1	0%
BCL-6	3/4	75%	CD43	1/1	100%
CK20	0/3	0%	CD117	0/1	0%
CD23	2/3	67%	CKH	0/1	0%
CD30	1/3	33%	S-100	0/1	0%

[a] N (+): laudos com marcador positivo/laudos com marcador pesquisado.
[b] Relação percentual entre número de laudos positivos e número de laudos em que o marcador foi pesquisado.
[c] LCA – antígeno comum de leucócito, também conhecido como CD45.

Conclusões

A série de casos de linfomas primários do TGI analisados corrobora com os achados literários no que concerne a heterogenicidade da apresentação clínica, variedade de subtipos histológicos e painel de imunomarcação. Por essa casuística se restringir a 25 pacientes oriundos de um único serviço de anatomia patológica, justifica-se a necessidade de pesquisar ativamente as informações clínicas e de imunomarcação molecular referente a estas doenças, para que se possa estabelecer maneiras mais adequadas e eficientes de abordá-las.

Agradecimentos

À Fundação Araucária, instituição de financiamento do projeto, permitindo que o mesmo fosse possível.
Ao orientador, professor Mário Rodrigues Montemor Netto, pelo auxílio e orientação em todo o ano de desenvolvimento do projeto.
Ao professor José Koehler, pela disponibilidade para sanar qualquer dúvida e auxiliar no entendimento do tema.

Referências

ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; KUMAR, V.; ASTER, J. C. **Robbins e Cotran Patologia:** Bases Patológicas das Doenças. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

COSTA, R. O. et al . **Linfoma não Hodgkin gástrico**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo , v. 32, n. 1, p. 63-69, Fev. 2010.

GHIMIRE, P.; WU, G-Y., ZHU, L. **Primary gastrointestinal lymphoma**. World Journal of Gastroenterology, CID, v. 17, n. 6, p. 697-707. Fev. 2014.

WANG, Y.; ZHAO, L.; LIU, C.; et al. **Clinical characteristics and prognostic factors of primary gastric lymphoma: A retrospective study with 165 cases.** Medicine (Baltimore), v. 95, n. 31, p. 4250. 2016.