

Artigo / Article

Linfomas não-Hodgkin extranodais em Salvador-Bahia: Aspectos clínicos e classificação histopatológica segundo a OMS-2001

Extranodal non-Hodgkins lymphomas in Salvador, Brazil: Clinical aspects and histopathological classification according to the WHO-2001 guidelines

Marinho M. Silva Neto¹Emília M. Jali²Iguaracyra B. O. Araújo³

Linfomas não-Hodgkin (LNH) extranodais representam cerca de um terço de todos os linfomas e atualmente apresentam taxa de incidência maior que a de linfomas nodais. Diferenças entre LNH nodais e extranodais incluem etiologia, formas de apresentação e resposta terapêutica, entretanto não dispomos de dados na nossa população. Este estudo teve como objetivo caracterizar os LNH extranodais diagnosticados no Hospital Aristides Maltez, em Salvador-Bahia. Foram avaliados, retrospectivamente, 145 diagnósticos de linfoma não-Hodgkin, segundo a OMS-2001, no período de janeiro de 1999 a julho de 2001. A frequência de linfomas extranodais foi de 30,3%. A idade média dos pacientes foi de 55,6 anos e a relação homem/mulher foi de 1:1. A maioria dos pacientes apresentava estadios avançados (III ou IV de Ann Arbor), presença de sintomas B, LDH normal, bom desempenho pela escala de ECOG e IPI entre zero e dois. Nove pacientes estão vivos e em remissão completa (22,5%) após um seguimento médio de 23 meses. O sítio extranodal mais comumente acometido foram as tonsilas, seguidas pela cavidade oral, pele e trato gastrointestinal, dentre outros. O linfoma difuso de grandes células B foi o mais comum subtipo histológico, seguido pelo linfoma anaplásico de grandes células. Concluímos que o mais freqüente sítio extranodal de apresentação em nosso estudo difere da maioria da literatura, porém nossa freqüência de linfoma extranodal é semelhante à mesma. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;**30**(1):36-40.

Palavras-chave: Linfoma não-Hodgkin extranodal; tonsilas; histopatologia.

Introdução

Linfomas não-Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de doenças malignas clonais que resultam de mutação (ões) somática (s) na célula linfóide progenitora. A célula maligna possui fenótipo de célula B, T ou NK (*natural killer*), como determinado por imunofenotipagem e/ou estudos de rearranjo gênico.¹

Aproximadamente um terço dos linfomas não-Hodgkin surgem em tecidos diferentes dos linfonodos e, por esta razão, eles são chamados de linfomas extranodais.² Porém, a definição de linfoma extranodal primário, particularmente na presença de doença nodal concomitante, permanece controversa. De forma prática, linfomas podem ser considerados extranodais quando, após a rotina de estadiamento, demonstra-se que não há envolvimento nodal ou há um

¹Médico hematologista e hemoterapeuta; Mestre e doutorando em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); Preceptor do Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos – UFBA.

²Estudante de Medicina da Universidade Federal da Bahia; Bolsista de Iniciação Científica do CNPq.

³Médica patologista; Professora adjunto do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Universidade Federal da Bahia (UFBA); Mestre em Patologia Humana e Doutora em Hematopatologia.

Hospital Aristides Maltez – Liga Bahiana Contra o Câncer – Salvador-BA.

Correspondência: Marinho Marques da Silva Neto
Rua Baependi, 102 – Ondina
40170-070 – Salvador-BA – Brasil
Tel.: (71) 4009-7070; Fax: (71) 4009-7071
E-mail: marinhomneto@yahoo.com.br

envolvimento mínimo (menor que 25% do volume do tumor), com um componente extranodal dominante (maior que 75% do volume do tumor),³ porém esta não é uma proposta universalmente aceita.

Durante as duas últimas décadas, a incidência de linfomas tem aumentado e a incidência de linfomas extranodais aumentou mais que a de linfomas nodais.⁴ Enquanto a taxa de incidência anual, nos Estados Unidos, foi de 1,7% a 2,5% para os linfomas nodais, para os linfomas extranodais ela foi de 3,0 a 6,9%,⁴ sendo superados apenas pelo câncer de pulmão em mulheres e pelo melanoma em ambos os sexos.³ Os maiores aumentos foram observados em linfomas do sistema nervoso central (244%) e linfomas do olho (140%).³ Outros sítios extranodais com importante aumento de incidência foram o trato gastrointestinal e a pele.^{3,4}

Há uma grande variação nas taxas de frequências de linfomas extranodais em diferentes países, sendo mais observados no Kuwait (52%), Itália (48%), Líbano (44%), França (42%), Holanda (41%), Dinamarca (33%-37%) e Israel (34%-36%), seguidos por frequências menores em Hong Kong (29%), Canadá (27%), EUA (24%) e Reino Unido (22%-25%).^{3,4}

A infecção pelo HIV e outras infecções virais, tratamentos imunossupressores e fatores ambientais, incluindo exposição a pesticidas e solventes, têm sido usados para explicar o aumento da incidência de linfomas extranodais.³ Parte deste acréscimo na incidência, particularmente nos linfomas de cérebro e trato gastrointestinal, também pode ser explicado pela melhoria nas técnicas diagnósticas.³

Estudamos, retrospectivamente, quarenta casos consecutivos de linfomas não-Hodgkin extranodais diagnosticados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Aristides Maltez, em Salvador, Bahia, Brasil, no período de janeiro de 1999 a julho de 2001. Estes linfomas foram classificados segundo a Organização Mundial da Saúde;⁵ foram levantados dados clínicos e laboratoriais, dentre outros parâmetros, a fim de conhecermos o comportamento e a frequência destes tumores na nossa população.

Casuística e Métodos

Foram avaliados pacientes diagnosticados com linfoma não-Hodgkin no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Aristides Maltez no período de janeiro de 1999 a julho de 2001. Os pacientes com manifestação extranodal foram selecionados para análise retrospectiva dos prontuários, após parecer favorável da Comissão de Ética da Instituição (Parecer nº 118/06). Foram considerados como linfomas extranodais aqueles pacientes sem envolvimento nodal concomitante e aqueles com doença extranodal dominante (maior que 75% do volume do tumor). Linfomas das tonsilas/anel de Waldeyer foram considerados extranodais. Foram excluídos pacientes com manifestação extranodal na recidiva, com mieloma múltiplo/plasmocitoma e com prontuário médico incompleto. Foram levantados nos prontuários dados

clínicos, laboratoriais (hemograma, desidrogenase láctica, função renal, perfil hepático) e resultados dos exames realizados para estadiamento (tomografias de pescoço, tórax e abdômen total, biópsia de medula óssea). O estadiamento foi obtido usando-se os critérios de Ann Arbor,⁶ o desempenho funcional dos pacientes foi avaliado pela escala do ECOG e o Índice Prognóstico Internacional (IPI) foi obtido conforme os parâmetros previamente estabelecidos.⁷ Todos os casos tiveram seus diagnósticos revisados por um hematopatologista (I.A.), usando o seguinte painel de anticorpos para imuno-histoquímica: CD20, CD79a, CD3, CD45RO, MIB1, CD38, CD30, CD23, CD5, CD10, Bcl-2.

A sobrevida global foi analisada pelo método de Kaplan-Meier, considerando-se o período compreendido entre o diagnóstico e o óbito ou perda de seguimento, sendo os pacientes censurados na ocasião destes dois últimos eventos. Na análise dos dados não-paramétricos dicotômicos foram utilizados os testes do qui-quadrado e o de probabilidades exato de Fisher. Este último foi utilizado quando a amostra, em uma das caselas, foi inferior a cinco. Foi utilizado o *software* BioEstat® versão 3.0 na realização da análises estatísticas. O valor de *p* foi considerado significativo quando $< 0,05$.

Resultados

Características gerais

Foram feitos 145 diagnósticos de linfoma não-Hodgkin no período de janeiro de 1999 a julho de 2001. Destes, 44 foram considerados linfomas extranodais (30,3%), porém apenas 40 pacientes foram incluídos no estudo devido aos critérios de exclusão. A média de idade foi de 55,6 anos, variando de 17 a 86 anos. A relação homem/mulher foi de 1:1.

Características clínicas

Sete pacientes (17,5%) apresentavam dois sítios extranodais acometidos. Nos demais havia apenas um sítio extranodal acometido. Em 65% dos pacientes (26 casos) a manifestação estava localizada na cabeça e/ou no pescoço. Os sítios de acometimento e suas respectivas frequências estão sumarizados na Tabela 1.

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

Características clínicas dos pacientes como estadiamento, presença ou não de sintomas B, desempenho funcional pela escala do ECOG e IPI são apresentados na Tabela 2.

Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os pacientes com estádios localizados (I e II) e avançados (III e IV) em relação à presença ou não de sintomas B ($p=0,25$) e ao desempenho funcional pelo ECOG ($p=0,3$). Pacientes com doença localizada apresentaram mediana de sobrevida de 49 meses, significativamente maior ($p=0,0001$) que pacientes com doença avançada (6 meses). Porém, em relação ao IPI, não houve diferença na sobrevida

Tabela 1. Sítios extranodais envolvidos

| Sítios | n* | % |
|-----------------------------------|----|------|
| Tonsilas | 11 | 27,5 |
| Cavidade oral | 9 | 22,5 |
| Pele | 9 | 22,5 |
| Estômago | 5 | 12,5 |
| Rinofaringe | 3 | 7,5 |
| Parótida | 2 | 5 |
| Osso | 2 | 5 |
| Tumoração em partes moles da face | 1 | 2,5 |
| Intestino grosso | 1 | 2,5 |
| Duodeno | 1 | 2,5 |
| Pulmão | 1 | 2,5 |
| Brônquio | 1 | 2,5 |

*Valor total > 40 pois havia sete pacientes com dois sítios extranodais envolvidos

Tabela 2. Características clínicas

| Características | n* | % | |
|-----------------|----------|----|----|
| Estádios | I e II | 15 | 48 |
| | III e IV | 16 | 52 |
| Sintomas B | Sim | 27 | 80 |
| | Não | 7 | 20 |
| ECOG | 0, 1 e 2 | 23 | 79 |
| | 3, 4 | 6 | 21 |
| IPI | 0, 1 e 2 | 19 | 76 |
| | 3, 4 | 6 | 24 |

*n < 40 por ausência de dados em alguns prontuários

global se comparados pacientes de baixo risco e baixo risco intermediário com pacientes de alto risco intermediário e alto risco (p= 0,07).

Pacientes com envolvimento exclusivo de sítios extranodais, sem doença nodal concomitante (n= 10), apresentaram maiores medianas de idade (p= 0,003) e sobrevida (p< 0,00001), menores medianas de LDH (p= 0,04) e expressão de MIB (p= 0,03) que os demais pacientes. Não houve diferença significativa quando comparamos estes pacientes com os demais em relação ao desempenho pela escala do ECOG (p=0,3) e ao IPI (p=0,6).

Dez pacientes encontram-se vivos, sendo que nove (22,5%) estão em remissão completa e um (2,5%) apresentou recidiva quatro anos após o diagnóstico. Onze pacientes (27,5%) faleceram após iniciada a terapia, a maioria por doença progressiva (Figura 1). O tempo médio de seguimento foi de 23 meses.

Características laboratoriais

Dezenove pacientes apresentavam valor de LDH normal (59,4%) e 13 pacientes (40,6%) apresentavam valor de LDH elevado no diagnóstico. Não houve diferença significativa (p= 0,16) se comparados pacientes com LDH normal

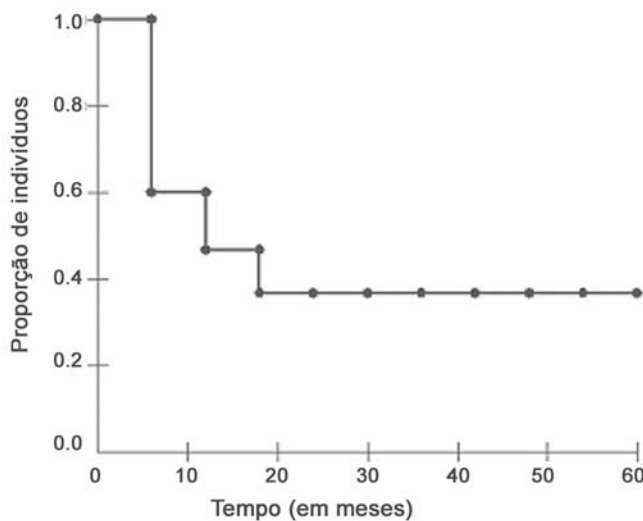


Figura 1. Curva de sobrevida global

ou alta em relação ao estadiamento (I e II versus III e IV). Pacientes com IPI de baixo risco e baixo risco intermediário apresentaram menor mediana de LDH (386 U/l) que os demais pacientes (543,5 U/l) (p=0,0006). Também nos pacientes com LDH normal a mediana de sobrevida (38 meses) foi significativamente maior (p= 0,02) que nos demais (mediana de 10 meses).

Em relação à histologia, 31 pacientes tinham linfoma B e sete pacientes tinham linfoma T. O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) foi o mais frequente subtipo histológico (27 pacientes) seguido pelo linfoma anaplásico de grandes células (LAGC) (quatro pacientes), linfoma plasmablastico (LP) e linfoma T periférico não-especificado (LTP) (dois pacientes para cada) e o linfoma folicular (LF), a micose fungóide (MF) e o linfoma extranodal da zona marginal de tecido linfóide associado a mucosas (MALT) estavam presentes em um paciente cada. A Tabela 3 sumariza a distribuição dos subtipos histológicos dos linfomas por sítios de envolvimento.

Dois pacientes com LDGCB gástrico apresentaram pesquisa para *Helicobacter pylori* positiva pelo método de Giemsa.

Pacientes com linfomas de células B apresentaram mediana de idade maior e mediana de LDH e expressão de MIB menores que os pacientes com linfomas de células T, assim como melhor desempenho pela escala do ECOG e estádios mais localizados. Na Tabela 4 encontram-se descritas características dos pacientes com linfomas B e T.

Discussão

Aproximadamente um terço dos LNH surge em outros tecidos que não nos linfonodos e são referidos como LNH extranodais primários. Numerosos estudos têm mostrado diferenças entre LNH nodais e extranodais, incluindo etiologia,

Tabela 3. Distribuição dos subtipos histológicos por sítios de acometimento

| Sítios | Subtipos histológicos | | | | | | | Totais |
|-------------|-----------------------|------|-----|----|----|----|----|--------|
| | LDGCB | LAGC | LTP | LP | LF | LM | MF | |
| Tonsilas | 9 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 10 |
| Pele | 6 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 9 |
| Cavid. oral | 6 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Estômago | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| Rinofaringe | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Palato | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Parótida | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Duodeno | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Face | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Totais | 27 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 38 |

LDGCB = linfoma difuso de grandes células B; LAGC = linfoma anaplásico de grandes células; LTP = linfoma de células T periféricas; LP = linfoma plasmablastico; LM = linfoma da zona marginal extranodal; LF = linfoma folicular; MF = micose fungóide; Cavid = cavidade

Tabela 4. Comparativo entre as principais características dos linfomas B e T

| Parâmetros | | Linfomas B (n= 31) | Linfomas T (n= 7) | Valor de p |
|---|----------|-----------------------|----------------------|------------|
| Sexo | Masc | 15 | 4 | 0,5 |
| | Fem | 16 | 3 | |
| Idade* (anos) | | 64 | 45 | 0,01 |
| Sobrevida* (meses) | | 14 | 3 | 0,63 |
| Sintomas B | | 21 | 4 | 0,54 |
| LDH* (U/l) | | 386 | 415 | 0,0001 |
| MIB* (%) | | 60 | 70 | 0,001 |
| Acometimento de 2 sítios extranodais | | 5 | 2 | 0,42 |
| IPI | 0, 1 e 2 | 17 | 1 | 0,44 |
| | 3 e 4 | 5 | 1 | |
| ECOG | 0, 1 e 2 | 21 | 1 | 0,02 |
| | 3 e 4 | 3 | 3 | |
| Estádios | I e II | 14 | 0 | 0,01 |
| | III e IV | 6 | 4 | |

*Mediana dos valores; Masc.: Masculino; Fem.: Feminino.

formas de apresentação, comportamento clínico e resposta terapêutica.⁸ Neste estudo descrevemos características histopatológicas, clínicas e laboratoriais ao diagnóstico de LNH extranodais ocorrendo em pacientes provenientes de uma mesma região geográfica, em um determinado período de tempo (janeiro de 1999 a julho de 2001).

Nossa frequência de LNH extranodal (30,3%) foi semelhante à maioria descrita na literatura,^{3,4} próxima à encontrada em países como Estados Unidos (24%), Canadá (27%), Reino

Unido (22-25%) e Hong Kong (29%) e menor que a encontrada em países como Kuwait (52%), Itália (48%), Líbano (44%), França (42%) e Holanda (41%).^{3,4} No Brasil, dados de Portugal *et al*, na série de pacientes HIV negativos, revelaram uma frequência de doença extranodal primária de 34%.⁹

Diferindo da maioria da literatura onde o trato gastrointestinal é o sítio mais comum de acometimento extranodal,^{2,3,8} as tonsilas foram os sítios extranodais mais comumente acometidos em nosso estudo. Sabe-se que algumas infecções estão implicadas na gênese de linfomas extranodais. Recentemente foi demonstrada uma associação do EBV (vírus Epstein-Barr) com linfomas extranodais de cabeça e pescoço.¹⁰ Sabe-se também que a porta de entrada da infecção pelo EBV é orofaringe. Estudo local demonstrou um elevado número de células infectadas pelo EBV em tonsilas de crianças.¹¹ Em parte destes casos havia a expressão da proteína LMP-1, associada à imortalização e transformação celular. A associação do EBV com linfomas no nosso meio está bem caracterizada no grupo pediátrico. Possivelmente esta frequência de linfomas em cabeça e pescoço, especialmente orofaringe, esteja relacionada à infecção pelo EBV. Porém, são necessários estudos complementares para fortalecer esta hipótese.

Seguindo a tendência da literatura,³ o estômago foi o órgão do trato gastrointestinal mais acometido por linfoma na nossa série. Porém observamos uma maior frequência do subtipo histológico LDGCB que as outras séries^{4,12} e um número mínimo de linfomas de pequenas células, especialmente tipo MALT. De acordo com Isaacson¹³ e Takeshita *et al*,¹⁴ os LDGCB do TGI podem surgir a partir de um linfoma MALT (transformação), com coexistência de ambos os aspectos, ou serem puros. No nosso material, não observamos áreas de transformação a partir de MALT, porém o diagnóstico foi firmado em material de biópsia, o que restringe a amostragem. Portanto, possivelmente alguns dos nossos casos de LDGCB surgiram a partir de um linfoma MALT que sofreu transformação, o que explicaria a frequência dos subtipos histológicos encontrada no TGI.

Pacientes com estádios mais localizados apresentaram melhor sobrevida que os demais (p= 0,0001). Não conseguimos reproduzir este dado em relação ao IPI (baixo risco versus alto risco), embora houvesse tendência para a associação (p=0,07). Nos pacientes com linfoma extranodal sem acometimento nodal concomitante encontramos melhor sobrevida, diferindo do encontrado por outro autor.⁸ No nosso estudo, LDH isoladamente pareceu correlacionar-se melhor com o prognóstico que o IPI. Uma possibilidade atrativa é que o cálculo do IPI não seja totalmente adequado para pacientes com linfomas extranodais. Por outro lado, este resultado poderia ser atribuído ao número limitado de pacientes e à ausência de alguns dados em prontuário, o que impossibilitou o cálculo do IPI. Portanto, são necessárias séries maiores para uma melhor correlação.

Embora a estratificação do risco de morte por LNH pelo IPI⁷ não inclua o fenótipo do linfoma como um fator prognós-

tico, observamos que pacientes com linfomas B apresentaram menor mediana de LDH ($p=0,0001$), estádios mais localizados ($p=0,01$) e melhor desempenho pela escala do ECOG ($p=0,02$), sendo que alguns destes parâmetros são usados para cálculo do IPI. Em relação à sobrevida, embora maior nos linfomas B (14 meses) que nos linfomas T (3 meses), não houve significância estatística ($p=0,63$).

Concluimos que linfomas extranodais no nosso meio acometem predominantemente as tonsilas palatinas, sendo o LDGCB o subtipo histológico mais comum. Embora a frequência dos linfomas extranodais em relação aos nodais, no nosso estudo, seja semelhante à maioria descrita na literatura, as peculiaridades descritas quanto ao tipo histológico e sítio preferencial de acometimento podem estar relacionados a fatores geográficos associados à gênese destas neoplasias na nossa cidade.

Abstract

Extranodal non-Hodgkins lymphomas represent approximately one third of all lymphomas and currently have an incidence higher than nodal lymphomas. Differences in etiology, presentation and outcome of these lymphomas have been reported. However, there are no data in our population. This study was carried out in the Pathological Anatomy Service of Aristides Maltez Hospital in Salvador, Bahia. One hundred and forty-five non-Hodgkins lymphomas cases according to the WHO-2001 classification detected between January 1999 and July 2001 were evaluated. The frequency of extranodal lymphomas was 30.3%. The mean age of the patients was 55.6% years and the male/female ratio was 1:1. The majority of the patients presented with advanced stages, B symptoms, normal LDH, ECOG between 0 and 2 and IPI between 0 and 2. Nine patients are still alive in complete remission (22.5%) with a mean follow-up of 23 months. The main extranodal sites were the tonsils followed by the oral cavity, skin and gastrointestinal tract. Diffuse large B-Cell lymphoma was the main histological subtype, followed by anaplastic large-cell lymphoma. In summary, the main extranodal site in our study was different from the majority of reports. However our extranodal lymphoma frequency was similar. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(1):36-40.

Key words: Extranodal non-Hodgkin lymphoma; tonsils; histopathology.

Agradecimentos

A todos os funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Aristides Maltez e a todos os pacientes que participaram do estudo.

Referências Bibliográficas

1. Van der Waal RIF, Huijgens PC, Van der Valk P *et al.* Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index. In: J Maxillofac Sur. 2005;34:391-5.

2. López-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma: Clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. J Clin Oncol 2005;23:2797-804.
3. Zucca E, Roggero E, Bertoni F *et al.* Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. Ann. Oncol. 1997;8:727-37.
4. Müller A, Ihorst G, Mertelsmann R *et al.* Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. Ann Hematol. 2005;84:1-12.
5. Jaffe ES, Harris NL, Stein H (Eds.). Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press / World Health Organization, 2001.
6. Rosenberg S. Validity of the Ann Arbor Staging Classification for the non-Hodgkin's lymphomas. Cancer Treat Rep. 1977;61:1023-7.
7. The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329:987-94.
8. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation - a population-based study of 1575 cases. Br J Haematol. 2004;124:151-9.
9. Portugal TGA, Freitas DM, Almeida DB *et al.* Estudo comparativo dos aspectos clínicos, morfológicos e imunofenotípicos dos linfomas não-Hodgkin em indivíduos HIV-positivos e HIV-negativos em Salvador, Bahia, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia. 2005;29:13-9.
10. Bahnassy AA, Zekri A-RN, Asaad N *et al.* Epstein-Barr viral infection in extranodal lymphoma of the head and neck: correlation with prognosis and response to treatment. Histopathology 2006;48:516-28.
11. Araujo I, Foss HD, Hummel M *et al.* Frequent expansion of Epstein-Barr virus (EBV) infected cells in germinal centres of tonsils from an area with a high incidence of EBV-associated lymphoma. J Pathol. 1999;187:326-30.
12. Krol A, Le Cessie S, Snijder S *et al.* Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. Ann Oncol. 2003;14:131-9.
13. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. Hum Pathol. 1994;25:1020-9.
14. Takeshita M, Iwashita A, Kurihara K *et al.* Histologic and immunohistologic findings and prognosis of 40 cases of gastric large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol. 2000;24:1641-9.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: sem conflito de interesses

Recebido: 20/11/2006

Aceito após modificações: 14/07/2007