

# Avaliação morfológica e imuno-histoquímica de linfomas gástricos primários

Primeira submissão em 15/12/03  
Última submissão em 10/12/04  
Aceito para publicação em 13/12/04  
Publicado em 20/04/05

## Morphologic and immunohistochemical evaluation of primary gastric lymphomas

Jorge Alberto Thomé<sup>1</sup>; Agnes Cristina Fett-Conte<sup>2</sup>; José Antonio Cordeiro<sup>3</sup>

| unitermos          | resumo   |
|--------------------|--|
| Estômago           | <p><b>Introdução:</b> Os linfomas gástricos primários representam cerca de 50% dos linfomas não-Hodgkin extranodais e de 2% a 8% das neoplasias malignas do estômago. A maioria é formada pela proliferação de linfócitos B, que ocorre a partir do tecido linfóide associado à mucosa. Esse tecido, inexistente no estômago em condições normais, surge como conseqüência de gastrite crônica, na maioria das vezes associada à bactéria <i>Helicobacter pylori</i>. A inflamação crônica provocada pela infecção bacteriana parece sensibilizar linfócitos T, levando a estímulo constante de linfócitos B, que passam a proliferar inicialmente em padrão reacional. Posteriormente surgem alterações genômicas nessas células, que provocam ganho proliferativo, seleção clonal e transformação neoplásica, dando origem a linfoma de baixo grau. Alterações genéticas adicionais, como mutações em p53, podem induzir transformação para alto grau. <b>Material e métodos:</b> Foram estudados 32 casos de linfomas gástricos: 15 de baixo e 17 de alto grau. Foram investigados sexo e idade dos pacientes, características morfológicas das lesões, índice de proliferação celular e colonização pelo <i>Helicobacter pylori</i>. Verificou-se a expressão de CD20, Ki-67, p53, BCL-2 e BCL-6 por imuno-histoquímica. <b>Resultados:</b> Os linfomas gástricos ocorreram mais freqüentemente em homens, e a faixa etária mais elevada foi observada no grupo de baixo grau. Lesões linfoepiteliais foram observadas em 93% dos linfomas desse grupo. O índice de proliferação celular e a expressão do p53 foram mais elevados no grupo de alto grau. A expressão do BCL-2 foi mais elevada nos linfomas de baixo grau. Não houve diferença significativa quanto à expressão do BCL-6 nos dois grupos. <b>Conclusão:</b> Os resultados sugerem a participação dos genes p53 e BCL-2 na patogênese e na evolução dos linfomas gástricos.</p> |
| Linfoma            |  |
| p53                |  |
| BCL-2              |  |
| BCL-6              |  |
| MALT               |  |
| Imuno-histoquímica |  |

## abstract key words

**Introduction:** Primary gastric lymphomas account for 50% of the extranodal non-Hodgkin lymphoma and for 2% to 8% of the malignant gastric neoplasms. Most of them arise from B lymphocytes proliferation of the mucosa-associated lymphoid tissue. This tissue is not present in stomach in normal conditions; it arises secondarily to chronic gastritis, frequently associated to the bacterium *Helicobacter pylori*. Chronic inflammation of the bacterium infection seems to induce T lymphocytes, leading to persistent stimulation of B lymphocytes that initially proliferate in a reactive fashion. After that, there are some genomic changes in the lymphoid cells, including BCL-2 and BCL-6 mutation inducing some proliferating gain, clonal selection and neoplastic transformation, originating the low-grade gastric lymphoma. Additional genetic changes, like p53 mutation, can induce high-grade transformation. **Material and methods:** We revised 32 cases of gastric lymphomas: 15 low and 17 high-grade. The age and the gender of those patients were investigated. The morphological characteristics of the lesions and *Helicobacter pylori* colonization were assessed. Immunohistochemistry to CD20, Ki-67, p53, BCL-2 and BCL-6 was performed. **Results:** Gastric lymphomas occur more frequently in males and patients' age is more advanced in the low grade group. Lymphoepithelial lesions were observed in 93% of this lymphoma group. The proliferative rate and p53 expression were greater in the high grade group. The BCL-2 expression was higher in the low grade lymphoma group. There were no significant differences in BCL-6 expression in both groups. **Conclusion:** The results suggest that genes P53 and BCL-2 play a role in the pathogenesis and evolution of gastric lymphomas.

Gastric lymphoma  
MALT  
p53  
BCL-2  
BCL-6  
Immunohistochemistry

1. Professor-assistente do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

2. Professora-adjunta do Departamento de Biologia Molecular da FAMERP.

3. Professor-coordenador de ensino do Departamento de Epidemiologia e Saúde Coletiva da FAMERP.

Trabalho baseado em dissertação de mestrado a ser apresentada na FAMERP, intitulada *Caracterização Morfológica e Avaliação da Expressão Gênica por Imuno-Histoquímica em Linfomas Gástricos*. Foi apresentado em seção de pôsteres do XXIV Congresso Brasileiro de Patologia, na cidade de Florianópolis (SC), em 2 de maio de 2003.

## Introdução

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) extranodais representam cerca de 8% dos LNH, sendo que a metade deles ocorre no estômago. Os linfomas gástricos primários (LG) constituem 2% a 8% das neoplasias malignas do órgão<sup>(25)</sup>. São classificados em categorias de baixo e alto grau de acordo com o quadro histológico e evolução clínica<sup>(27)</sup>.

Os órgãos não-linfóides, particularmente o intestino, apresentam o chamado tecido linfóide associado à mucosa (MALT). Este é constituído basicamente pelas placas de Peyer, linfócitos da lâmina própria, linfócitos T intra-epiteliais e linfonodos mesentéricos, que parecem estar envolvidos na proteção da mucosa. Contudo, alguns órgãos que não contêm tecido linfóide em condições normais, como o estômago, a tireóide e as glândulas salivares, podem apresentá-lo em condições patológicas, particularmente nos processos inflamatórios. Nesses casos o infiltrado se denomina MALT adquirido. No estômago, o MALT adquirido é, na maioria das vezes, conseqüência de infecção pelo *Helicobacter pylori* e pode dar origem ao linfoma do tecido linfóide associado à mucosa<sup>(23)</sup>. Em até 90% dos casos, esse tipo de linfoma regride após a erradicação da infecção<sup>(34, 38)</sup>.

Os linfomas gástricos de baixo grau do tipo MALT (LGBC) são formados pela proliferação de pequenos linfócitos que infiltram a mucosa e freqüentemente formam lesões linfoepiteliais. Apresentam crescimento lento e podem permanecer localizados no trato gastrointestinal por longo período de tempo<sup>(40)</sup>. Os linfomas gástricos de alto grau (LGAG) são principalmente linfomas difusos de grandes células B; são freqüentemente extensos, ulcerados e têm índice de proliferação celular elevado, sendo muitas vezes diagnosticados em estágios avançados<sup>(33)</sup>. A coexistência de dois componentes na mesma neoplasia pode ser indicativa de que os linfomas de alto grau podem se originar de linfomas de baixo grau previamente existentes<sup>(36)</sup>.

Na patogênese dos LG parece ter importância a ocorrência de mutações em diversos genes<sup>(23)</sup>. Entre eles, destacam-se o gene BCL-2, envolvido na apoptose celular<sup>(28)</sup>, o BCL-6, que participa na regulação da transcrição e o p53, um supressor de tumor envolvido na regulação da proliferação celular<sup>(9)</sup>.

Este estudo tem como objetivos verificar faixa etária, sexo, aspectos morfológicos, infecção pelo *Helicobacter pylori* (*Hp*), índice de proliferação celular (IP) e expressão dos genes BCL-2, BCL-6 e p53 por imuno-histoquímica em linfomas gástricos, comparando os resultados nos grupos de baixo e alto grau.

## Material e método

Foram avaliados retrospectivamente 32 casos de linfomas gástricos primários, diagnosticados por biópsia endoscópica ou gastrectomia entre 1996 a 2002. Os casos foram classificados de acordo com a Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL)<sup>(18)</sup> e distribuídos em dois grupos. No primeiro, considerado de baixo grau, foram incluídos 17 casos de linfoma extranodal de células B da zona marginal do tecido linfóide associado à mucosa (linfoma MALT). No segundo grupo, considerado de alto grau, foram incluídos 15 casos de linfoma difuso de grandes células. Foram realizados cortes histológicos no material previamente fixado em formol e incluído em parafina. A coloração de H&E foi utilizada para avaliação morfológica e a de Giemsa, para pesquisa da bactéria *Helicobacter pylori*.

### Estudo imuno-histoquímico

O anticorpo AE1/AE3 (DAKO, 1:50) foi utilizado para demonstração de lesões linfoepiteliais e CD20 (DAKO, 1:100), para imunofenotipagem dos linfomas. O índice de proliferação celular (IP) foi avaliado semiquantitativamente pela expressão nuclear de Ki-67 (anticorpo monoclonal Novocastra NCL-Ki-67, diluição 1:200). Os casos foram subdivididos em dois grupos. No grupo 1, de IP baixo, foram incluídos os casos nos quais o número de células positivas foi menor que 25%. No grupo 2, de IP alto, foram incluídos os casos com mais de 25% de células positivas. A expressão de p53 foi verificada utilizando-se anticorpo monoclonal DAKO na diluição de 1:100. Foram considerados positivos os casos com mais de 5% das células com núcleo corado. A proteína BCL-2 foi pesquisada pelo anticorpo monoclonal Novocastra, diluição 1:50. O critério de positividade foi a reatividade citoplasmática em mais de 5% das células neoplásicas. Para avaliação do BCL-6 foi usado anticorpo monoclonal produzido pela Novocastra, na diluição 1:40. Foram considerados positivos os casos com imunocoloração nuclear em 30% ou mais das células neoplásicas. A positividade em centros germinativos reacionais foi utilizada como controle interno.

Foram utilizados como controles três fragmentos de tonsila palatina, para avaliação da expressão dos oncogenes em tecido linfóide normal, e três fragmentos de mucosa gástrica obtidos por biópsia endoscópica com diagnóstico de gastrite crônica ativa, para controle positivo da pesquisa do *Helicobacter pylori* e avaliação da expressão dos oncogenes em processo inflamatório da mucosa gástrica.

Na análise estatística foi utilizado teste para uma proporção para avaliação da significância do sexo, infecção pelo *Hp*, presença de lesões linfoepiteliais e expressão de p53, BCL-2 e BCL-6. As variáveis idade, IP e expressão dos genes foram comparadas com o grau histológico, utilizando-se teste *t* unicaudal. A associação entre variáveis qualitativas foi feita pelo teste qui-quadrado de Pearson.

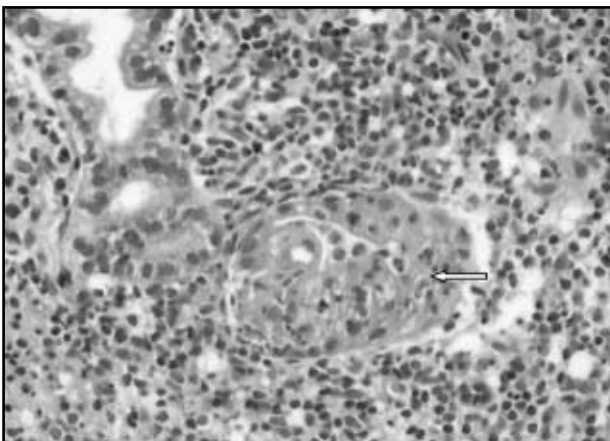
## Resultados

### Avaliação epidemiológica

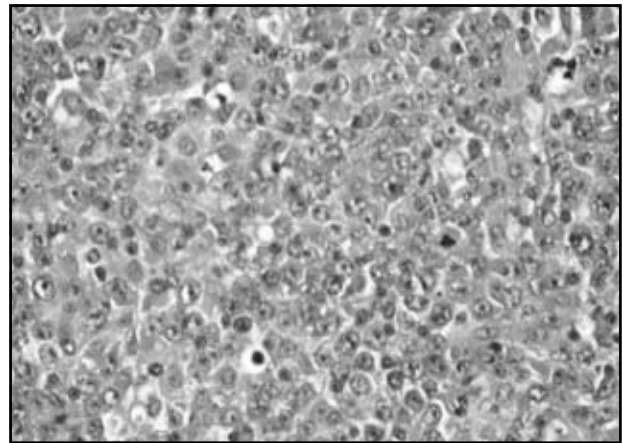
Dos 32 casos estudados, 22 (69%) eram do gênero masculino e dez (31%), do feminino ( $p = 0,025$ ). Dos homens, 11 tinham LGBG e 11, LGAG. A idade dos pacientes foi em média de 64 anos nos linfomas de baixo grau e 56 anos nos de alto grau. Esses valores foram diferentes estatisticamente ( $p = 0,038$ ).

### Avaliação morfológica

Nos LGBG foi observada proliferação de pequenos linfócitos, por vezes com aparência monocitóide, entre-meando-se raros plasmócitos. Os LGAG demonstraram proliferação difusa de grandes células linfóides, formadas por núcleos arredondados e nucléolos proeminentes. Em dez dos 17 casos de alto grau observou-se componente de baixo grau associado, em geral localizado periféricamente. Alguns casos apresentaram, ainda, alterações secundárias como erosões, ulcerações, hiperplasia foveolar e regeneração epitelial. Foram identificadas lesões linfoepiteliais (LLE) em 14 (93%) dos LG de baixo grau e em oito (47%) dos LG de alto grau, diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Nos últimos, as LLE foram observadas no componente de baixo grau.



**Figura 1** – Linfoma do tipo MALT (baixo grau) formado por linfócitos pequenos que infiltram glândulas formando lesões linfoepiteliais (HE 100x)



**Figura 2** – Linfoma difuso de grandes células B (alto grau). Células predominantemente não-clivadas, com diferenciação centroblástica (HE 400x)

### Colonização por *Helicobacter pylori*

A pesquisa do *Helicobacter pylori* foi positiva em dez (67%) dos linfomas de baixo grau e em oito (47%) dos de alto grau. O estudo estatístico não demonstrou correlação entre grau histológico e infecção ( $p = 0,06$ ).

### Índice de proliferação celular

Dos LGBG, dez (67%) apresentaram IP inferior a 25%. Os LGAG apresentaram IP superior a 25% em 15 (88%) casos. Há associação positiva entre a expressão de Ki-67 e grau histológico ( $p < 0,01$ ).

### Expressão dos genes p53, BCL-2 e BCL-6

A proteína produto do gene p53 foi positiva em um (7%) dos LGBG e em 13 (76%) dos LGAG. A proteína BCL-2 foi expressa em 12 (80%) dos LGBG e em cinco (29%) dos LGAG. Nestes, a expressão de BCL-2 é observada em pequenos linfócitos do componente de baixo grau associado. A proteína BCL-6 foi positiva em quatro (27%) dos LGBG e em sete (41%) dos LGAG. Comparando-se a expressão desses genes nos dois grupos, observou-se diferença significativa de p53 ( $p < 0,01$ ), porém não houve diferença de BCL-2 ( $p = 0,29$ ) e BCL-6 ( $p = 0,67$ ). Houve relação inversa entre a expressão de p53 e BCL-2 ( $p = 0,004$ ).

## Discussão

Os linfomas gástricos (LG) apresentam particularidades na sua patogênese, apresentação morfológica e evolução clínica que os distinguem dos linfomas não-Hodgkin nodais. Uma das particularidades é a estreita relação desse tipo de neoplasia com a infecção pelo *Helicobacter pylori*<sup>(23, 38)</sup>.

**Tabela 1** Demonstrativo de todos os parâmetros avaliados neste trabalho

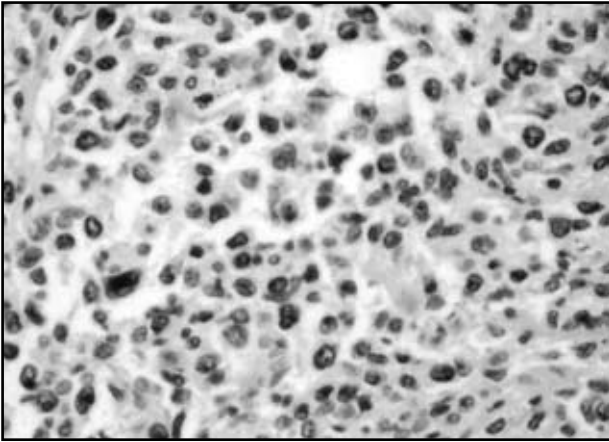
| Cód. | Sexo | Idade | Grau | Hp    | LLE   | CD20 | Ki-67 | p53 | BCL-2 | BCL-6 |
|------|------|-------|------|-------|-------|------|-------|-----|-------|-------|
| T1   | M    | 75    | B    | +     | +     | +    | 2     | -   | +     | +     |
| T2   | M    | 73    | B    | +     | +     | +    | 1     | -   | +     | -     |
| T3   | M    | 61    | A*   | +     | +     | +    | 1     | -   | -     | -     |
| T4   | M    | 55    | A*   | +     | Prej. | +    | 2     | +   | -     | -     |
| T5   | M    | 75    | B    | +     | +     | +    | 2     | -   | +     | +     |
| T6   | M    | 48    | A*   | +     | +     | +    | 2     | -   | -     | -     |
| T7   | M    | 54    | A    | -     | Prej. | -    | 2     | +   | -     | -     |
| T8   | F    | 55    | B    | +     | +     | +    | 1     | -   | +     | -     |
| T9   | M    | 82    | B    | -     | +     | +    | 1     | -   | +     | -     |
| T10  | F    | 88    | A    | -     | Prej. | +    | 2     | +   | -     | -     |
| T11  | M    | 50    | A*   | +     | Prej. | +    | 2     | +   | -     | +     |
| T12  | M    | 73    | B    | -     | +     | +    | 1     | -   | +     | Prej. |
| T13  | M    | 54    | A    | +     | -     | +    | 2     | -   | -     | -     |
| T14  | F    | 46    | B    | +     | +     | +    | 1     | -   | +     | +     |
| T15  | F    | 48    | A    | +     | +     | +    | 2     | +   | +     | +     |
| T16  | M    | 52    | A*   | -     | +     | +    | 2     | +   | -     | -     |
| T17  | M    | 62    | B    | -     | +     | +    | 1     | -   | +     | -     |
| T18  | F    | 58    | A*   | -     | +     | +    | 2     | +   | +     | +     |
| T19  | F    | 57    | A*   | +     | +     | +    | 2     | +   | -     | -     |
| T20  | F    | 52    | A*   | -     | +     | +    | 2     | +   | +     | +     |
| T21  | M    | 50    | A    | Prej. | Prej. | +    | 2     | +   | -     | +     |
| T22  | M    | 61    | B    | +     | +     | +    | 2     | +   | -     | +     |
| T23  | M    | 63    | A*   | +     | +     | +    | 1     | -   | +     | -     |
| T24  | M    | NI    | B    | Prej. | Prej. | +    | 1     | -   | Prej. | Prej. |
| T25  | M    | 54    | A    | Prej. | Prej. | +    | 2     | +   | -     | -     |
| T26  | F    | 56    | B    | Prej. | +     | +    | 1     | -   | +     | -     |
| T27  | M    | 49    | B    | +     | +     | +    | 1     | -   | +     | Prej. |
| T28  | M    | 63    | A*   | Prej. | Prej. | +    | 1     | +   | +     | +     |
| T29  | M    | 83    | B    | +     | +     | +    | 1     | -   | Prej. | -     |
| T30  | M    | 54    | B    | +     | +     | +    | 2     | -   | +     | -     |
| T31  | F    | 47    | A    | -     | Prej. | +    | 2     | +   | -     | +     |
| T32  | F    | 64    | B    | +     | +     | +    | 2     | -   | +     | -     |

A: alto grau; B: baixo grau; A\*: alto grau com componente de baixo grau associado; Prej.: avaliação prejudicada; M: sexo masculino; F: sexo feminino; NI: não-informado; Cód.: código; +: resultado positivo; -: resultado negativo.

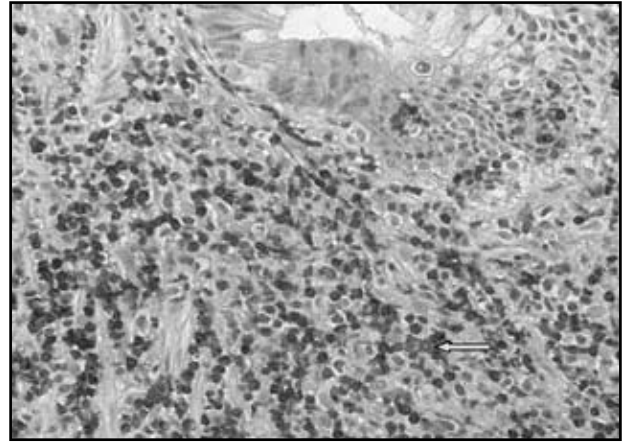
**Tabela 2** Expressão de p53, BCL-2 e BCL-6 em linfomas gástricos primários

|       | LGAG     | LGAG     | AE         |
|-------|----------|----------|------------|
| p53   | 1 (7%)   | 13 (76%) | $p < 0,01$ |
| BCL-2 | 12 (80%) | 5 (29%)  | $p = 0,29$ |
| BCL-6 | 4 (27%)  | 7 (41%)  | $p = 0,67$ |

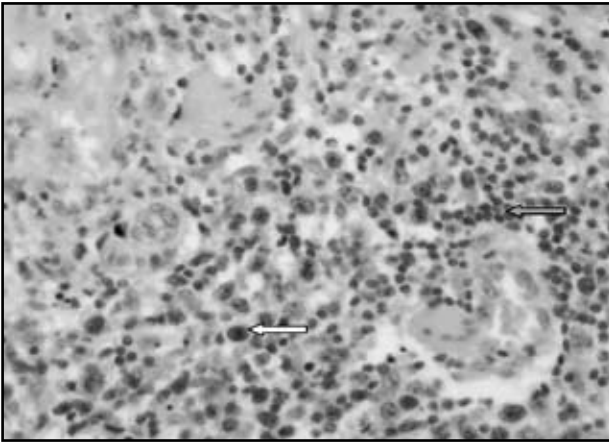
LGAG: linfoma gástrico de alto grau; LGAG: linfoma gástrico de baixo grau; AE: análise estatística comparativa da expressão nos linfomas de baixo e alto graus.



**Figura 3** – Expressão da proteína Ki-67 em linfoma de alto grau. Mais de 50% dos núcleos são positivos (Ki-67 400x)



**Figura 4** – Expressão de BCL-2 em componente de baixo grau (seta). Negativo em grandes células linfóides (BCL-2 100x)



**Figura 5** – Expressão da proteína p53 em núcleos de grandes células do componente de alto grau (seta clara) e ausência de expressão nas áreas de baixo grau (seta escura) (p53 400x)

Paradoxalmente, embora o estômago seja o local mais acometido por linfoma MALT, não se observa tecido linfóide no órgão em condições normais. Esse tecido surge em consequência de gastrite associada ao *Hp*, que é identificada em até 90% dos casos de LG de baixo grau<sup>(39)</sup>, sugerindo uma ligação direta entre ambos<sup>(22)</sup>. Dados obtidos por estudos morfológicos, biologia molecular e em experimentos com animais têm mostrado que a infecção pelo *Hp* tem papel importante na patogênese e na progressão dos LG MALT<sup>(13, 20)</sup>.

Outro forte indicativo da relação do linfoma MALT com o *Hp* é o fato de que o LG pode envolver com o tratamento da infecção<sup>(15, 34, 38)</sup>. Arima e Tsudo<sup>(3)</sup> observaram, também, regressão de linfoma do tipo MALT associado à tireoidite de Hashimoto, após tratamento de *Hp* em paciente com câncer gástrico. Os autores sugeriram que a bactéria pode estar implicada na patogênese de linfo-

mas MALT extragástricos, mesmo considerando que a pesquisa de *Hp* por PCR no linfoma da tireóide tenha sido negativa<sup>(6)</sup>. Também observaram regressão concomitante de linfoma MALT gástrico e laríngeo após erradicação do *Hp* e propuseram – para pacientes com linfomas MALT extragástricos – endoscopia digestiva com biópsia gástrica e posterior tratamento do *Hp*, nos casos positivos. Neste estudo a média de idade dos pacientes com LGAG foi de 64,8 anos, enquanto que a média foi de 56,1 anos nos LGBG. A diferença é estatisticamente significativa ( $p = 0,038$ ) e demonstra que os LGBG ocorreram em pacientes mais velhos. Esse resultado é diferente do observado por Yoshino *et al.*<sup>(40)</sup>, que encontraram LGBG em pacientes mais novos. Tal inversão da faixa etária pode, supostamente, ser consequência de fatores patogênicos regionais, ou ainda, devida a variações relacionadas ao tamanho amostral.

Foi observada uma frequência significativamente maior de LG em homens ( $p = 0,025$ ), compatível com dados obtidos anteriormente<sup>(24, 15)</sup>. Contudo, outros autores observaram predominância no sexo feminino<sup>(19)</sup>.

A pesquisa do *Hp* foi positiva em dez (67%) LGBG e oito (47%) LGAG. Nos últimos havia componente de linfoma MALT associado. A análise estatística desses resultados demonstrou que a infecção não foi elevada ( $p = 0,06$ ). Também não houve diferença na presença de infecção pelo *Hp* entre os LG de alto e os de baixo grau ( $p = 0,276$ ), e entre os positivos e negativos do grupo de baixo grau ( $p = 0,09$ ). De acordo com alguns autores, a positividade para o *Hp* em LG é elevada<sup>(12, 21)</sup>, entretanto outros não encontraram altos índices de colonização pela bactéria nos casos estudados<sup>(16)</sup>. Nesses

casos, os pacientes podem ter sido submetidos a tratamento da infecção anteriormente à gastrectomia ou à biópsia. O fato de o linfoma infiltrar a mucosa gástrica no local examinado também pode provocar resultado falso-negativo na pesquisa pelo método histológico. Outra alteração freqüentemente observada em associação com LG é a metaplasia intestinal da mucosa gástrica, que também pode prejudicar a pesquisa do *Hp*<sup>(3)</sup>. O fato de a positividade ser maior nos LGBG pode indicar que a bactéria está presente na fase inicial do LG e pode desaparecer com a progressão para alto grau<sup>(31)</sup>. Alguns autores postulam que a presença de *Hp* parece não ser obrigatória para transformação em alto grau<sup>(5)</sup>.

O índice proliferativo (IP), avaliado pela expressão da proteína Ki-67, foi mais alto nos LGAG. A análise estatística mostrou associação positiva entre o grau histológico e a expressão de Ki-67 ( $p = 0,005$ ). Valores semelhantes foram observados por outros autores<sup>(1, 37)</sup>. Pode ser considerado, portanto, que os LG, ao se transformarem de baixo para alto grau, adquirem características morfológicas distintas e maior índice de proliferação celular.

A utilização do anticorpo AE1/AE3 permitiu melhor visualização das lesões linfoepiteliais (LLE), ao corar estruturas epiteliais infiltradas pelo linfoma. A identificação dessas lesões no exame histológico é importante para o diagnóstico de linfoma do tipo MALT<sup>(27)</sup>, entretanto elas podem também ocorrer em linfoma folicular primário do estômago<sup>(35)</sup>. A freqüência dessas lesões nos LGBG foi mais estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Parte dos LG de alto grau apresentou LLE, mesmo sem haver componente de baixo grau associado. Nesses casos observou-se infiltração e destruição de estruturas epiteliais por linfócitos grandes e atípicos, ao contrário dos LG MALT de baixo grau onde as LLE são formadas por pequenos linfócitos.

A identificação de lesões linfoepiteliais no componente MALT de baixo grau associado a LGAG é importante por constituir fator prognóstico favorável, o que permite distinguir dois subtipos histológicos desse grupo de LG. Um grupo seria o linfoma de alto grau com LLE, com bom prognóstico, e o outro, o linfoma difuso de grandes células não-associado a linfoma MALT de baixo grau, que apresenta pior prognóstico<sup>(14)</sup>.

Neste trabalho foi observada expressão baixa da proteína p53 em LGBG e alta nos LGAG, diferença esta estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). A perda da função

do p53 é comumente causada por mutação de um alelo e perda do outro (fenômeno caracterizado como perda da heterozigosidade, defeito genético comumente encontrado em várias neoplasias humanas), o que contribui para o desenvolvimento e a progressão dessas doenças. A expressão da proteína p53 não depende somente da mutação no gene. Eventos pós-transcricionais, como a formação de complexos com proteínas celulares ou virais, podem estender a vida média da proteína p53 selvagem, resultando em superexpressão<sup>(8)</sup>.

A expressão da proteína BCL-2 foi maior em LGBG. No componente de baixo grau observado em dez LGAG, a BCL-2 foi positiva, fenômeno também observado anteriormente<sup>(32)</sup>. O crescimento lento do linfoma de baixo grau poderia estar relacionado à expressão de BCL-2<sup>(11)</sup>. Na transformação para alto grau, as células do linfoma podem deixar de expressar BCL-2<sup>(10)</sup>.

A análise estatística da expressão inversa das proteínas p53 e BCL-2 neste estudo mostrou que há associação entre as duas variáveis ( $p = 0,004$ ), achados compatíveis com a maioria dos trabalhos consultados, que descreveram positividade elevada da p53 nas lesões de alto grau e da BCL-2 nas de baixo grau<sup>(30)</sup>. Nos linfomas LGBG que sofrem transformação para alto grau tende a ocorrer correlação inversa entre a expressão de BCL-2 e p53. A positividade da proteína p53 aumenta quando a positividade da proteína BCL-2 diminui e o grau histológico avança. Esses resultados sugerem que a expressão de BCL-2 e de p53 participa da transição de tumores de baixo para alto grau<sup>(10)</sup>. Mutações nesses genes podem alterar o índice apoptótico e proliferativo das células<sup>(29)</sup>.

A diferença de expressão da proteína BCL-6 entre os grupos de baixo e alto grau não foi significativa ( $p = 0,67$ ), resultado não-concordante com o de outros autores que encontraram freqüência significativamente maior de resultados negativos em linfomas de baixo grau<sup>(17)</sup>.

A demonstração da expressão alterada dos genes p53, BCL-2 e BCL-6 em cortes histológicos permite supor que ocorre participação deles na patogênese dos LG, entretanto a relação entre eles e os mecanismos pelos quais esses genes atuam ainda não estão esclarecidos. Da mesma forma, não está totalmente esclarecida a participação da bactéria *Helicobacter pylori* na gênese dessas neoplasias, a qual pode não ser identificada rotineiramente em parte dos casos, no momento do diagnóstico.

## Referências

1. ARENDS, J. E. et al. Expression of CD10 and CD43 in MALT lymphoma and their usefulness in discriminating MALT lymphoma from follicular lymphoma and chronic gastritis. *Histopathology*, v. 35, p. 209-15, 1999.
2. ARIMA, N.; TSUDO, M. Extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma showing the regression by *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Br J Haematol*, v. 120, n. 5, p. 790-2, 2003.
3. ARISTA-NASR, J. et al. Histology changes of the gastric mucosa associated with primary gastric lymphoma in endoscopic biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med*, v. 124, p. 1628-31, 2000.
4. BOOT, H.; de JONG D. Gastric lymphoma: the revolution of the past decade. *Scand J Gastroenterol Suppl*, v. 236, p. 27-36, 2002.
5. BOUZOURENE, H. et al. Aberrant crypt foci in patients with neoplastic and nonneoplastic colonic disease. *Hum Pathol*, v. 30, p. 66-71, 1999.
6. CALETTI, G. et al. Consecutive regression of concurrent laryngeal and gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Gastroenterology*, v. 124, n. 2, p. 537-43, 2003.
7. CATTORETTI, G. et al. BCL-6 protein is expressed in germinal-center B cells. *Blood*, v. 86, n. 1, p. 45-53, 1995.
8. COGLIATTI, S. B. et al. Significantly different bcl-2 expression profiles in gastric and non-gastric primary extranodal high-grade B-cell lymphomas. *J Pathol*, v. 192, p. 470-8, 2000.
9. DIERLAMM, J. et al. BCL-6 gene rearrangements also occur in marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, v. 98, n. 3, p. 719-25, 1997.
10. DOGUSOY, G. et al. Histopathologic features and expression of BCL-2 and p53 proteins in primary gastric lymphomas. *Pathol Oncol Res*, v. 5, p. 36-40, 1999.
11. DU, M. et al. Positive correlation between apoptotic and proliferative indices in gastrointestinal lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *J Pathol*, v. 178, p. 379-84, 1996.
12. ECK, M. et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology*, v. 112, n. 5, p. 1482-6, 1997.
13. EIDT, S.; STOLTE, M.; FISCHER, R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol*, v. 47, p. 436-9, 1994.
14. FERRERI, A. J. et al. Prognostic significance of the histopathologic recognition of low- and high-grade components in stage I-II B-cell gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol*, v. 25, n. 1, p. 95-102, 2001.
15. FISCHBACH, W. et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. *Gastroenterology*, v. 119, p. 1191-202, 2000.
16. FISCHBACH, W. Gastrointestinal lymphomas: the Würzburg study experience. *Recent Results Cancer Res*, v. 156, p. 134-40, 2000.
17. GAIDANO, G. et al. Frequent mutation of BCL-6 proto-oncogene in high grade, but not low grade, MALT lymphomas of the gastrointestinal tract. *Haematologica*, v. 84, p. 582-8, 1999.
18. HARRIS, N. L.; STEIN, H.; BANKS, P. M. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, v. 84, p. 1361-92, 1994.
19. HIYAMA, T. et al. Clinicopathological features of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a comparison with diffuse large B-cell lymphoma without a mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma component. *J Gastroenterol Hepatol*, v. 16, p. 734-9, 2001.
20. HJELMSTROM, P. Lymphoid neogenesis: de novo formation of lymphoid tissue in chronic inflammation through expression of homing chemokines. *J Leukoc Biol*, v. 69, p. 331-9, 2001.
21. HUNGRIA, V. T. M. et al. *Helicobacter pylori* associado a linfoma gástrico primário tipo MALT. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter*, v. 16, p. 279-81, 1994.
22. ISAACSON, P. G.; SPENCER, J. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Important Adv Oncol*, p. 111-21, 1996.
23. ISAACSON, P. G. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol*, v. 10, p. 637-45, 1999.
24. KATH, R. et al. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: a clinical pathological study of 41 patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, v. 121, p. 51-6, 1995.
25. KELESSIS, N. G. et al. Is gastroscopy still a valid diagnostic tool in detecting gastric MALT lymphomas? A dilemma beyond the eye. Mucosa-associated lymphoid tissue. *Surg Endosc*, v. 17, n. 3, p. 469-74, 2003.
26. KWON, M. S. et al. Critical evaluation of BCL-6 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma of the stomach and small intestine. *Am J Surg Pathol*, v. 27, n. 6, p. 790-8, 2003.
27. LEWIN, K. J.; APPLEMAN, H. D. Tumors of the esophagus and stomach. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1995.
28. McDONNELL, T. J. et al. The BCL-2 oncogene: apoptosis and neoplasia. *Radiat Res*, v. 136, n. 3, p. 307-12, 1993.
29. MULLAUER, L. et al. Mutations in apoptosis genes: a pathogenetic factor for human disease. *Mutat Res*, v. 488, p. 211-31, 2001.
30. NAKAMURA, S. et al. Inverse correlation between the expression of BCL-2 and p53 proteins in primary gastric lymphoma. *Hum Pathol*, v. 27, p. 225-33, 1996.
31. NAKAMURA, S. et al. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer*, v. 79, p. 3-11, 1997.
32. NAVRATIL, E. et al. Expression of the BCL-2 protein in B-cell lymphomas arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *J Clin Pathol*, v. 48, p. 18-21, 1995.
33. RANALDI, R. et al. A clinicopathological study of 152 surgically treated primary gastric lymphomas with survival analysis of 109 high grade tumours. *J Clin Pathol*, v. 55, p. 346-51, 2002.
34. THIEDE, C. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and stability of remissions in low-grade gastric B-cell lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: results of an ongoing multicenter trial. *Recent Results Cancer Res*, v. 156, p. 125-33, 2000.

35. TZANKOV, A. et al. Primary gastric follicular lymphoma with parafollicular monocytoid B-cells and lymphoepithelial lesions, mimicking extranodal marginal zone lymphoma of MALT. *Virchows Arch*, v. 441, n. 6, p. 614-7, 2002.
36. VILLUENDAS, R. et al. Different BCL-2 protein expression in high-grade B-cell lymphomas derived from lymph node or mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*, v. 139, p. 989-93, 1991.
37. WANG, P. L.; PEH, S. C. The pattern of Ki-67 and BCL-2 expression in lymphoid malignancies. *Malays J Pathol*, v. 19, p. 59-64, 1997.
38. WOTHERSPOON, A. C. et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*, v. 342, p. 575-7, 1993.
39. WOTHERSPOON, A. C. et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*, v. 338, p. 1175-6, 1991.
40. YOSHINO, T. et al. Clinicopathological features of gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: high grade transformation and comparison with diffuse large B-cell lymphomas without MALT lymphoma features. *J Clin Pathol*, v. 53, p. 187-90, 2000.

---

**Endereço para correspondência**

Jorge Alberto Thomé  
Rua XV de Novembro 3.945  
CEP 15015-110 – São José do Rio Preto-SP  
e-mail: jathome@terra.com.br