

REGRESSÃO TOTAL DE LINFOMA GÁSTRICO AVANÇADO APÓS QUIMIOTERAPIA

Marcelo Eidi Nita, Marcelo Mester, Marcel Autran C. Machado, Kiyoshi Iriya, Cristina P. Benetti, Dan Waitzberg, Joaquim Gama-Rodrigues, Henrique W. Pinotti

NITA, M.E. e col. - Regressão total de linfoma gástrico avançado após quimioterapia
224, 1994

Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo 49(5): 221-

RESUMO: O linfoma não Hodgkin do estômago é afecção pouco freqüente, não existindo consenso quanto à melhor conduta terapêutica. Esta pode ser cirúrgica, quimioterápica, radioterápica ou combinações entre as três modalidades de tratamento.

Em virtude do pequeno número de observações relativas a resposta completa do tumor não-Hodgkin do estômago, os autores apresentam o relato de paciente portador deste tipo de linfoma, que regrediu totalmente após dois ciclos de quimioterapia (esquema CHOP).

DESCRITORES: Linfoma. Estômago. Quimioterapia. Tratamento

O linfoma não-Hodgkin do estômago vem apresentando aumento na sua incidência^{10,20}. Entretanto, sua freqüência ainda é baixa. Por esta razão, não se conseguiu estabelecer qual a melhor conduta terapêutica. Muitas de suas peculiaridades nos são, ainda, desconhecidas.

Relata-se aqui a evolução de um paciente submetido a tratamento multidisciplinar. Comenta-se os diversos aspectos da doença e as dúvidas acerca da terapia mais adequada e em especial o achado inusitado de uma peça cirúrgica livre de doença após quimio e radioterapia, realizadas após constatar-se impossibilidade da ressecção cirúrgica.

RELATO DO CASO

C.L., 51 anos, branco, masculino, com dor epigástrica em queimação, pirose e plenitude epigástrica há três meses. Referiu emagrecimento de 8 Kg neste período e negava vômitos, hematemese ou melena. O exame físico e os exames laboratoriais eram normais.

O exame endoscópico digestivo alto revelou lesão ulcerada e infiltrativa comprometendo o corpo gástrico, incisura angularis e porções proximal e média do antro (Fig. 1). O exame histológico do material obtido por biópsia endoscópica revelou linfoma não-Hodgkin, centroblástico, de alto grau de malignidade (Fig. 2). Optou-se pela intervenção cirúrgica, na qual se verificou tumor extenso comprometendo desde terço distal do esôfago até o antro gástrico com infiltração até serosa do órgão, poupando somente o terço distal do antro (Fig. 3). Além disso havia linfonodos francamente aumentados, endurecidos e firmemente coalescentes em hilo hepático, tronco celíaco e peri-gástricos com fixação do estômago ao retroperitônio. Optou-se pela não ressecção do estômago e pelo tratamento quimioterápico inicial. O paciente teve alta com encaminhamento para tratamento antilblástico em regime

ambulatorial baseado no esquema CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m², adriplastina 50 mg/m² e prednisona 100 mg/dia).

Após o segundo ciclo de quimioterapia, o paciente evoluiu com sensação de plenitude gástrica pós-prandial, vômitos freqüentes e leucopenia discreta. Nesta ocasião, o exame endoscópico revelou estenose em região de antro impedindo progressão do aparelho. Isto foi confirmado no exame contrastado do estômago (Fig. 4), enquanto a tomografia mostrava redução acentuada da massa ganglionar (Fig. 5).

O paciente foi reinternado e submetido a radioterapia (total de 2400 cGy). Não houve melhora da estenose antral sendo, então, indicada nova intervenção cirúrgica. Durante a operação verificou-se desaparecimento da massa tumoral e praticou-se gastrectomia total com reconstituição do trânsito em Y de Roux (esôfago-jejuno anastomose mecânica). No pós-operatório o doente apresentou leucopenia e febre, diagnosticando-se pneumonia, que cedeu com antibioticoc-

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

terapia. Recebeu alta no 21º dia de pós-operatório, assintomático. O exame histológico regrado do estômago ressecado, comprovou ausência total de células linfomatosas (Fig. 6). Os linfonodos ressecados foram igualmente analisados, e não havia acometimento linfomatoso. A biópsia hepática e de crista ilíaca, também, não mostraram envolvimento linfomatoso.

DISCUSSÃO

O linfoma não-Hodgkin primário do estômago (LNHE) é entidade pouco frequente, sendo responsável por 1 a 5% das neoplasias que acometem o órgão^{12,19}. Ao contrário do adenocarcinoma gástrico, acredita-se que a sua incidência esteja aumentando^{10,20}. A despeito de sua raridade, estes tumores representam um desafio aos cirurgiões, oncologistas e radioterapeutas quanto à determinação da melhor abordagem terapêutica em cada caso.

Os sintomas e sinais que mais frequentemente compõem o quadro clínico dos pacientes com esta afecção são: dor abdominal, náuseas e vômitos, emagrecimento e massa palpável ao exame físico^{17,22,31}. Com efeito, o presente caso apresentava quadro clínico semelhante a este. O LNHE pode, ainda, apresentar-se inicialmente com sangramento digestivo alto ou perfuração do tumor gástrico, cuja frequência varia de 25 a 44,4% dos pacientes^{13,17,31,33}.

O estudo contrastado do trato digestivo alto, na maioria das vezes, pode demonstrar alterações com aspecto tumoral em topografia gástrica que, no entanto, não apresenta padrão patognomônico de linfoma¹. A avaliação endoscópica alta pode mostrar lesões com ulceração extensa, infiltração difusa ou úlceras superficiais extensas e penetrantes^{6,7,9,33}. O exame histológico geralmente completa o diagnóstico, identificando o tipo histológico do linfoma. Contudo, alguns autores^{26,33} reportam casuísticas onde o diagnóstico correto só foi obtido pré-

operatoriamente em 30% a 90% dos casos. No presente caso, o diagnóstico histológico foi feito no período pré-operatório e confirmado por biópsia no intra-operatório da primeira cirurgia.

Os estudos ultra-sonográfico e tomográfico computadorizado do abdome são úteis no estadiamento do LNHE, através da avaliação do acometimento ganglionar e da identificação de doença extra-gástrica. A avaliação ultra-sonográfica por via endoscópica pode ser útil para complementar a avaliação do acometimento linfonodal peri-gástrico⁷. É importante observar, entretanto, que nem o exame ultrasonográfico nem o tomográfico conseguem caracterizar a benignidade ou malignidade da massa residual após tratamento quimio ou radioterápico¹⁴.

Dada a dificuldade de se realizarem estudos multicêntricos randomizados e prospectivos, não existe consenso sobre a melhor conduta terapêutica dos linfomas gástricos. Alguns propõem a ressecção cirúrgica como tratamento inicial. Em estudo de 84 pacientes realizado na Clínica Mayo, foi observada sobrevida de 75% em 5 anos para os casos ressecáveis e de 32 % para os não ressecáveis, concluindo que a ressecabilidade influenciou a sobrevivência dos pacientes independentemente de outros fatores¹⁹. O mesmo fato foi observado por outros autores^{1,11,13,22,26,31,32}. Entretanto, existe estudo clínico sobre linfoma gástrico com análise multivariada cujo resultado demonstrou o oposto⁸.

Alguns autores também indicam o tratamento cirúrgico inicialmente, na tentativa seja de confirmar o diagnóstico nos casos duvidosos^{1,5,24} ou aprimorar o estadiamento^{1,5}, seja para terapêutica citoreduzora^{1,18,31} ou mesmo para prevenir complicações tais como: perfuração e/ou hemorragia^{5,17,25,31} que podem ocorrer no decurso do tratamento quimioterápico e/ou radioterápico.

Segundo Burgers e col², a radioterapia possibilita alta taxa de cura de pacientes com doença inicial (estadio

clínico I) sem necessidade de ressecção, uma vez que se observou diminuição na recidiva local em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico complementado com a radiação ionizante^{12,16}, levando a melhora da sobrevivência³⁰. No entanto, alguns autores não observaram melhora dos índices de sobrevida de pacientes submetidos à radioterapia adjuvante³².

A quimioterapia parece exercer papel fundamental nos pacientes com LNHE podendo diminuir a recidiva sistêmica relatado por muitos como a principal causa de recorrência^{15,16,27,33}. Sheridan e col²⁴, em estudo prospectivo, analisaram 18 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia e observaram que 17 doentes, inclusive quatro com estadio IV, estavam vivos e sem sinais de doença ativa após seguimento médio de 41 meses. Analogamente, Shepherd e col²³ em estudo com 26 pacientes no estadio I ou II tratados com cirurgia e quimioterapia, observaram que aqueles submetidos a ressecção macroscópica completa (12 pacientes) tiveram índice de sobrevivência causa-específica de 92%. Shiu e col.²⁵ também relataram importante melhora nos índices de sobrevivência dos pacientes tratados por meio de abordagem multidisciplinar, não ocorrendo nenhuma recidiva abdominal nos pacientes submetidos a ressecção cirúrgica seguida de radioterapia e nem recidiva sistêmica nos que foram tratados com quimioterapia adjuvante.

Sharma e col.²¹ em estudo prospectivo, que incluiu nove casos de estadio I ou II tratados com quimio e radioterapia, sendo seis sem ressecção gástrica e três com gastrectomia associada, observando índice de sobrevivência de 100% após um ano de seguimento. Há autores, entretanto, que não observaram índices aumentados de sobrevida nos casos submetidos a tratamento quimioterápico e/ou radioterápico^{11,12}.

O surgimento de massas residuais após o tratamento quimioterápico foi pesquisado por Surbone e col²⁹, que rela-

taram 72 pacientes com linfoma não-Hodgkin intra-abdominal submetidos a agressivos esquemas quimioterápicos. Em 40% dos casos observou-se persistência de massa residual intra-abdominal no momento da remissão clínica completa. Em 22 pacientes submetidos a avaliação patológica observou-se que em 21 casos as massas não tinham infiltração linfomatosa, e em nenhum desses casos foi diagnosticada recidiva abdominal após 31 meses de acompanhamento. Coiffier e col³ num estudo multicêntrico europeu de linfomas malignos agressivos de diversas localizações, também observaram alta proporção de massa residual fibro-necrótica sem infiltração

neoplásica em pacientes submetidos a quimioterapia. Estas observações da literatura indicam que grande porcentagem dos casos com massa residuais intra-abdominais podem ser apenas seqüelas benignas do tratamento.

A evolução clínica do paciente ora relatado revelou fato novo quanto ao tratamento dos pacientes com linfoma não-Hodgkin primário do estômago. Houve desaparecimento completo das células linfomatosas após curto curso de quimioterapia e pequena dose de radioterapia. Face à constatação de resposta completa ao tratamento multidisciplinar neste LNHE poder-se-ia sugerir condutas menos agressivas, com acompanha-

mento clínico e eventuais biópsias percutâneas³⁴, como alguns autores tem sugerido nos casos de linfomas de outras localizações^{4,14,28}.

Do conjunto das informações da literatura parece que a cirurgia ainda tem destacado papel como tratamento inicial considerando-se as análises de sobrevida dos doentes assim tratados e é por esta razão que o nosso serviço a tem preferido. A resposta definitiva para esta controvérsia só virá a partir de estudos multicêntricos controlados com acúmulo de um número suficiente de doentes que permitam a conclusão quanto ao melhor caminho no tratamento do linfoma gástrico.

SUMMARY

NITA, M.E. et al - Total regression of primary gastric lymphoma after chemotherapy. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo** 49(5): 221-224, 1994

Primary gastric lymphoma is a relatively rare entity that may have several different types of treatment, including surgery, chemotherapy

and radiotherapy.

We describe a case of advanced primary gastric lymphoma treated with chemotherapy. A 51-year-old male patient underwent total gastrectomy after two cycles of chemotherapy. The histologic examination of the gross specimen revealed total regression of the lymphoma. Literature review of this condition

and a discussion about the diagnosis and treatment are presented.

DESCRIPTORS : Lymphoma. Stomach. Antineoplastic agents

LEGENDAS

1. Aspecto endoscópico do tumor gástrico
2. Aspecto microscópico da biópsia gástrica: linfoma não Hodgkin de grandes células de alto grau de malignidade (HE 100x)
3. Aspecto intra-operatório do estômago, observa-se grande massa tumoral envolvendo todo o estômago, poupando somente o antro
4. Exame contrastado do trato digestivo alto: nota-se estenose com parada do meio de contraste a nível de antro gástrico
5. Exame tomográfico computadorizado do abdômen pós quimioterapia, nota-se parede gástrica de espessura normal e ausência de linfadenomegalia perigástrica
6. Aspecto microscópico do espécime cirúrgico, onde observa-se a substituição do linfoma por infiltrado linfoplasmocitário (HE 40x)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bailey, R.L. & Laws, H.L. - Lymphoma of the stomach. *Am Surg* 55:665-668, 1989
2. Burgers, J.M.V.; Taal, B.G.; Heerde, P.; Somers, R.; Hartog Jager, F.C.A.; Hart, A.A.M. - Treatment results of primary stage I and II non-Hodgkin,s lymphoma of the stomach. *Radiother Oncol* 11: 319-326, 1988
3. Coiffier, B.; Gisselbrecht, C.; Herbrecht, R.; Tilly, H.; Bosly, A.; Brousse, N. - LNH-84 regimen: A multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 7: 1018-1026, 1989
4. Durkin, W.; Durant, J. - Benign mass lesions after therapy for Hodgkin,s disease. *Arch Intern med* 139: 333-336, 1979
5. Fleming, I.D.; Mitchell, S.; Dilawari, R.A. - The role of surgery in the management of gastric lymphoma. *Cancer* 49: 1135-1141, 1982
6. Fork, F.T.; Uaglund, U.; Hogstrom, H.; Wehlin, L. - Primary gastric lymphoma versus gastric cancer: An endoscopic and radiographic study of differential diagnostic possibilities. *Endoscopy* 17: 5-7, 1985
7. Gang, A.J.; Ardengh, J.C.; Colaiacovo, W.; Gang, L.J. - Endoscopia e ecoendoscopia no diagnóstico e seguimento de linfoma gástrico. *Rev bras med* 50: 95, 1993
8. Gobbi, P.G.; Dionigi, P.; Barbieri, F.; Corbella, F.; Bertoloni, D.; Grignani, G.; Jemos, V.; Pieresca, C.; Ascari, E. - The role of surgery in the multimodal treatment of primary gastric non-Hodgkin,s lymphomas. A report of 76 cases and review of the literature. *Cancer* 65: 2528-2536, 1990
9. Hashimoto, M.S.; Sakai, P.; Lima, C.H.; Nakauchi, J.K.; Ishioka, S.; Iriya, K.; Gama Rodrigues, J.; Pinotti, H.W. - Linfoma gástrico primário: valor da endoscopia para o diagnóstico. *GED* 5(2): 45-48, 1986
10. Hayes, J.; Dunn, E. - Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? *Cancer* 63: 2073-2076, 1989
11. Jaser, N.; Sivula, A.; Franssila, K. - Primary gastric non-Hodgkin,s Lymphoma in Finland, 1972-1977. Clinical Presentation and results of treatment. *Scand J Gastroenterol* 25: 1052-1059, 1990
12. Jones, R.E.; Willis, S.; Innes, D.J.; Wanebo, H.J. - Primary gastric lymphoma: Problems in staging and management. *Am J Surg* 155: 118-123, 1988
13. Kerin, M.; Waldron, R.; O'Farrell, D.; McAnena, O.J.; Callaghan, J.; Given, H.F. - Primary gastric lymphoma: incidence and role of surgery. *Ir med J* 82(4):163-164, 1989
14. Lewis, E.; Bernadino, M.E.; Salvador, P.G.; Cabanillas, F.F.; Barnes, P.A.; Thomas, J.L.- Post-Therapy CT-Detected mass in lymphoma patients: Is it viable tissue? *J Comput Assist Tomogr* 6(4): 792-795, 1982
15. Maor, M.H.; Velasquez, W.S.; Fuller, L.M.; Silvermintz, K.B. - Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodgkin,s lymphoma. *J Clin Oncol* 8: 266-271, 1990
16. Mittal, B.; Wassermann, T.H.; Griffith, R.C. - Non-Hodgkin,s lymphoma of the stomach. *Am J Gastroenterol* 78(12): 780-787, 1983
17. Rakner, V.L.; Thirlby, R.C.; Ryan, J.A. - Role of surgery in multimodality therapy for gastrointestinal lymphoma. *Am J Surg* 161: 570-575, 1991
18. Romaguera, J.E.; Velasquez, W.S.; Silvermintz, K.B.; Fuller, L.B.; Hagemester, F.B.; McLaughlin, P.; Cabanillas, F. Surgical debulking is associated with improved survival in stage I-II diffuse large cell lymphoma. *Cancer* 66: 267-272, 1990
19. Rosen, C.B.; Heerden, J.A.; Martin, J.K.; Wold, L.E.; Ilstrup, M. - Is an aggressive surgical approach to the patient with gastric lymphoma warranted? *Ann Surg* 205(6): 634-640, 1987
20. Severson, R.K.; Davis, S. - Increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 66: 1283-1287, 1990
21. Sharma, S.; Singhal, S.; De, S.; Chander, S.; Rath, G.K.; Misra, A.; Khosla, A. - Primary gastric lymphoma: A prospective analysis of 12 cases and review of the literature. *J Surg Oncol* 43: 231-238, 1990
22. Shaw, J.H.F.; Douglas, R.G.; McIntyre, H. - Primary gastric lymphoma in Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Surg* 59: 325-328, 1989
23. Shepherd, F.A.; Evans, W.K.; Kutas, G.; Yau, J.C.; Dang, P.; Scott, J.G.; Farquharson, H.A.; Francombe, W.H.; Bailey, D.; Baker, M.A. - Chemotherapy following surgery for stages IE and IIE Non-Hodgkin,s lymphoma of the gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 6: 253-260, 1988
24. Sheridan, W.P.; Medley, G.; Brodie, G.N. - Non-Hodgkin,s lymphoma of the stomach: A prospective pilot study of surgery plus chemotherapy in early and advanced disease. *J Clin Oncol* 3(4): 495-500, 1985
25. Shiu, M.H.; Nisce, L.Z.; Pinna, A.; Straus, D.J.; Tome, M.; Filippa, D.A.; Lee, B.J.- Recent results of multimodal therapy of gastric lymphoma. *Cancer* 58: 1389-1399, 1986
26. Shutzer, W.P.; Halpern, N.B.- Gastric lymphoma. *Surg Gynecol & Obstet* 172: 33-38, 1991
27. Steward, W.P.; Harris, M.; Wagstaff, J.; Scarffe, J.H.; Deakin, D.P.; Todd, I.D.H.; Crowther, D. - A prospective study of the treatment of high grade histology non-Hodgkin,s lymphoma involving the gastrointestinal tract. *Eur J Cancer Clin Oncol* 21(10): 1195-1200, 1985
28. Stewart, F.M.; Willianson, B.R.; Innes, D.J.; Hess, C.E. - Residual tumor masses following treatment for advanced histiocytic lymphoma: Diagnostic and therapeutic implications. *Cancer* 55: 620-623, 1985
29. Surbone, A.; Longo, D.L.; DeVita, V.T.; Ihde, D.C.; Duffey, P.L.; Jaffe, E.S.; Solomon, D.; Hubbard, S.M.; Young, R.C. - Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin,s lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol* 6:1832-1837, 1988
30. Taal, B.G.; Hartog Jager, F.C.A.; Burgers, J.M.V.; Heerde, P.V.; Tio, T.L. - Primary non-Hodgkin,s lymphoma of the stomach: changing aspects and therapeutic choices. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25(3): 439-450, 1989
31. Talamonti, M.S.; Dawes, L.G.; Joehl, R.J.; Nahrwold, D.L. - Gastrointestinal lymphoma. A case for primary resection. *Arch Surg* 125: 972-977, 1990
32. Walker, K.; Frazee, R.; Roberts, J. - Treatment of gastric lymphoma. *Am Surg* 58: 409-412, 1992
33. Weingrad, D.N.; Decosse, J.J.; Sherlock, P.; Straus, D.; Lieberman, P.H.; Filippa, D.A. - Primary gastric lymphoma: a 30-year review. *Cancer* 49: 1258-1265, 1982
34. Zornoza, J.; Jonsson, K.; Wallace, S.; Lukeman, J.M. - Fine needle aspiration biopsy of retroperitoneal lymph nodes and abdominal masses: an update report. *Radiology* 125: 87-88, 1977