

**APLICAÇÃO INSTITUCIONAL DO SISTEMA DE
GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA “GELA” PARA AVALIAÇÃO
DE BIÓPSIAS PÓS-TRATAMENTO DE PACIENTES COM
LINFOMA DO TIPO “MALT” GÁSTRICO**

LIGIA FENIAR FRANCHI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Antonio Hugo José Fróes Marques Campos

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente

F816 Franchi, Ligia Feniari
Aplicação institucional do sistema de graduação histológica “GELA” para avaliação de biópsias pós-tratamento de pacientes com linfoma do tipo “MALT” gástrico / Ligia Feniari Franchi – São Paulo, 2020.
32p.
Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
Orientador: Antonio Hugo José Fróes Marques Campos

Descritores: 1. Gradação de Tumores/Neoplasm Grading. 2. Linfoma de Zona Marginal Tipo Células B/Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone. 3. Biópsia/Biopsy. 4. Neoplasias Gástricas/Stomach Neoplasms

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

AGRADECIMENTOS

A Deus, de onde tirei força de vontade para continuar.

Aos meus familiares, que sempre confiaram e me deram força pra continuar.

Ao meu pai, de de onde tiver sei que está feliz por ver esse momento de conquista

Aos meus amigos que acreditaram em mim.

Ao Dr Hugo Froés, que mesmo com tantos desvios pelo caminho não desistiu de mim.

Á banca, que me julgou como aprovada.

Ao hospital A.C.Camargo Cancer Center, que me proporcionou a efetuar minha pesquisa, bem como meus resultados.

Á fundação CAPES, que financiou esta pesquisa acreditando na sua importância.

RESUMO

Franchi LF. **Aplicação institucional do sistema de graduação histológica “gela” para avaliação de biópsias pós-tratamento de pacientes com linfoma do tipo “MALT” gástrico.** [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

O Linfoma da Zona Marginal Extra-Nodal do estômago (Linfoma “MALT” gástrico, do inglês “*Mucosa-associated Lymphoid Tissue*”), está intimamente associado à infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). A avaliação de resposta após o tratamento para erradicação do *H. pylori* requer um seguimento prolongado, com realização de biópsias gástricas de controle. Infiltrados linfóides residuais podem persistir por longos períodos após o tratamento de erradicação, e a avaliação histopatológica quanto à caracterização da presença ou ausência de doença residual pode apresentar dificuldades de interpretação. Em 2003, o *Groupe d’Etude des Lymphomas de l’Adulte* (GELA) estabeleceu um sistema de graduação histológica (escore “GELA”) para avaliação de biópsias pós-tratamento de pacientes com linfoma do tipo “MALT” gástrico. O propósito do nosso estudo foi o de validar o uso deste escore em uma coorte brasileira de 24 pacientes tratados por linfoma MALT gástrico. Observamos uma concordância inter-observador moderada ($k = 0,409$), com concordância entre todos os avaliadores em apenas 41,6% dos casos. Observou-se que as divergências de avaliação ocorrem nos 3 parâmetros morfológicos utilizados para a definição do escore “GELA” final. Agrupando-se as categorias “Resposta Completa” e “Provável Doença Residual Mínima”, foi atingida uma concordância substancial entre os avaliadores (0,743). Conclui-se que o sistema “GELA” possui potencial para uso na prática clínica, uniformizando a linguagem entre patologistas, endoscopistas e clínicos, devendo, entretanto, ter maior penetração e treinamento entre a comunidade de patologistas.

Descritores: Gradação de Tumores. Linfoma de Zona Marginal Tipo Células B. Biópsia. Neoplasias Gástricas

ABSTRACT

Franchi LF. [Institutional application of the “GELA” system for evaluation of follow-up biopsies of gastric MALT lymphoma]. [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Gastric Marginal Zone Lymphoma (or gastric MALT lymphoma) is an indolent B-cell neoplasm closely associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. Evaluation of response after treatment for *H. pylori* eradication requires prolonged follow-up with control biopsies. Residual lymphoid infiltrates may persist for long periods, and histopathological evaluation for the characterization of the presence or absence of residual disease may present interpretation difficulties. In 2003, the Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte (GELA) established a histological grading system (“GELA” score) for evaluation of follow-up biopsies of gastric MALT lymphoma. The purpose of our study was to independently validate the use of this histological grading score in a Brazilian cohort of 24 patients treated for gastric MALT lymphoma. We observed moderate interobserver agreement ($k = 0.409$), with agreement among all evaluators in only 41.6% of cases. We observed that the divergences occur in the 3 morphological parameters used to define the final “GELA” score. When we grouped the categories of “Complete Remission” and “Probable Minimal Residual Disease”, we achieved substantial agreement between the observers ($k = 0.743$). We conclude that the “GELA” system has potential for use in clinical practice, standardizing language among pathologists, endoscopists and clinicians, but should have greater penetration and training among the pathologist community.

Key-words: Neoplasm Grading. Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone. Biopsy. Stomach Neoplasms

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	A infecção por <i>H. pylori</i> atrai células B, células T e neutrófilos para a mucosa gástrica	2
Figura 2	Fluxograma de seleção dos casos para o estudo.....	10
Figura 3	Linfoma MALT gástrico	12

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sistema de graduação histológica GELA para biópsias pós-tratamento de pacientes com linfoma MALT gástrico.....	4
Tabela 2	Estatística descritiva dos casos (n=25) analisados	11
Tabela 3	Análise da concordância inter-observador na classificação do escore “GELA” e dos parâmetros morfológicos utilizados na avaliação	14
Tabela 4	Análise da concordância inter-observador na classificação do escore “GELA” simplificado e dos parâmetros morfológicos simplificados utilizados na avaliação.....	21

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Linfoma da zona marginal extra-nodal do tecido linfóide associado à mucosa (Linfoma “MALT”).....	1
2	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	6
3	OBJETIVO.....	7
4	MATERIAL E MÉTODOS	8
4.1	Casuística	8
4.1.1	Critérios de inclusão	8
4.1.2	Critérios de exclusão.....	9
4.2	Avaliação Histopatológica.....	9
4.3	Análise Estatística.....	9
5	RESULTADOS	10
5.1	Seleção de Casos.....	10
5.2	Caracterização Clínica da Coorte	11
5.3	Caracterização Histopatológica da Coorte.....	11
5.4	Avaliação da Concordância Inter-Observador.....	12
5.4.1	Concordância geral (escore “GELA”).....	13
5.4.2	Concordância por critérios morfológicos	13
5.4.2.1	Infiltrado linfóide.....	14
5.4.2.2	Lesões linfoepiteliais	15
5.4.2.3	Alterações estromais.....	15
5.4.3	Análise da discordância na interpretação dos critérios para o resultado discordante no escore “GELA”20	15
5.4.3.1	Escore “GELA” com discordância entre “Resposta Completa” e “Provável Doença Residual Mínima” (n=36).....	16

5.4.3.2	Escore “GELA” discordante entre “Doença Sem Alterações” e “Doença Residual em Resposta (n=4)	16
5.4.3.3	Escore “GELA” discordante entre “Resposta Completa” e “Doença Residual em Resposta” (n=1)	17
5.4.3.4	Escore “GELA” discordante entre “Provável Doença Residual Mínima” e “Doença Residual em Resposta (n=3)	17
5.4.4	Análise da discordância na interpretação dos critérios em casos com escore “GELA” concordante	17
5.4.4.1	Escore “GELA” Resposta Completa (n=26)	17
5.4.4.2	Escore “GELA” Provável Doença Residual Mínima (n=1)	18
5.4.4.3	Escore “GELA” Doença Residual em Resposta (n=1).....	18
5.4.4.4	Escore “GELA” Doença Sem Alterações (n=4).....	19
5.4.5	Análise da concordância com escore “GELA” simplificado.....	19
5.4.6	Concordância por critérios morfológicos simplificados.....	20
5.4.6.1	Infiltrado linfoide.....	20
5.4.6.2	Lesões linfoepiteliais	20
5.4.6.3	Aterações estromais.....	20
6	DISCUSSÃO	22
7	CONCLUSÕES.....	27
8	REFERÊNCIAS.....	28

ANEXOS

- Anexo 1** Tabulação cruzada entre concordância para o parâmetro linfático linfoide e concordância do escore GELA (percentual)
- Anexo 2** Tabulação cruzada entre concordância para o parâmetro lesões linfoepiteliais e concordância do escore GELA (percentual)
- Anexo 3** Tabulação cruzada entre concordância para o parâmetro alterações estromais e concordância do escore GELA (percentual)

1 INTRODUÇÃO

1.1 LINFOMA DA ZONA MARGINAL EXTRA-NODAL DO TECIDO LINFÓIDE ASSOCIADO À MUCOSA (LINFOMA “MALT”)

a) Aspectos gerais

O linfoma Linfoma da Zona Marginal Extra-Nodal do Tecido Linfóide Associado à Mucosa (Linfoma “MALT”, do inglês “*Mucosa-associated Lymphoid Tissue*”), é uma neoplasia monoclonal extra-nodal derivada de linfócitos B da zona marginal, pós-centro germinativo.¹ Observa-se um pico de incidência ao redor dos 60 anos, com uma leve predominância de casos no sexo feminino.¹ Não há estimativas de incidência desta neoplasia no Brasil. No mundo, a incidência é estimada em aproximadamente 1 caso a cada 313.000 pessoas.²

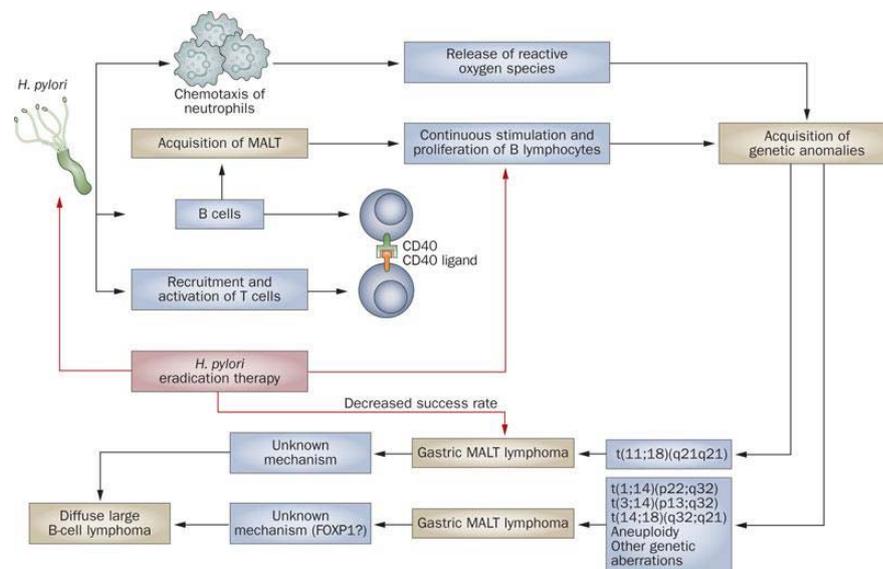
O Linfoma “MALT” é uma doença tipicamente indolente, diagnosticada em estágios precoces. Uma minoria de pacientes possui acometimento da medula óssea ao diagnóstico.³ Observa-se uma história de inflamação crônica resultante no acúmulo de tecido linfóide extra-nodal, que pode ser secundária a infecção e auto-imunidade. Estes estímulos (infecciosos ou auto-ímmunes) são observados nos órgãos em que esta doença se manifesta de forma predominante: estômago (infecção por *H. pylori*); anexos oculares (infecção por *Chlamydia psittaci*); intestino delgado (infecção por *Campylobacter jejuni*); pele (infecção por *Borrelia burgdorferi*); tireóide (Tireoidite de Hashimoto) e glândula salivar (Síndrome de Sjögren). O trato gastrointestinal (estômago e intestino delgado, sendo que neste último a neoplasia é denominada “Doença Imunoproliferativa do Intestino Delgado”) é o mais acometido, correspondendo a 50% dos casos. Dentro do trato gastrointestinal, o estômago é o órgão mais afetado (85% dos casos).⁴

Morfologicamente, observa-se infiltração de folículos linfóides pelas células neoplásicas, inicialmente em um padrão de distribuição do tipo “zona marginal”, para eventualmente formar áreas contínuas com o total apagamento dos folículos. Citologicamente, as células podem apresentar núcleos convolutos semelhantes a centrócitos, núcleos mais regulares com cromatina densa e amplo citoplasma claro (padrão monocitóide) ou se assemelharem a pequenos linfócitos. A invasão e destruição do epitélio de tecidos glandulares levam ao aparecimento das chamadas “lesões linfoepiteliais”. Não há marcadores

imunofenotípicos específicos para este tipo de linfoma, e o diagnóstico deve levar em consideração o padrão morfológico apresentado e excluir outros linfomas de células pequenas (como linfoma folicular, linfoma linfocítico e linfoma de células do manto). Do ponto de vista citogenético, observam-se 4 tipos de translocações cromossômicas, além de trissomias dos cromossomos 3 e 18, que variam em frequência de acordo com o sítio de aparecimento da doença.¹

b) Linfoma “MALT” gástrico e infecção por *H. pylori*

Hussel et al.⁵ observaram a associação entre o desenvolvimento do linfoma “MALT” gástrico e pacientes portadores de infecção por *H. Pylori*. A infecção por este organismo resulta em um quadro de gastrite crônica, onde antígenos produzidos pelo *H. Pylori* ativam células T, que através mecanismos como interação entre moléculas co-estimulatórias CD40 e CD40L, estimulam células B presentes na zona marginal dos folículos linfoides induzidos pela reação inflamatória à infecção (Figura 1).⁶⁻¹¹



Fonte: Reproduzido de SAGAERT et al.¹².

Figura 1 - A infecção por *H. pylori* atrai células B, células T e neutrófilos para a mucosa gástrica. A proliferação de células B é conduzida pela interação entre CD40 e seu ligante (CD40L) com células T reativas ativadas por *H. pylori*, bem como por citocinas. A inflamação crônica induz eventos adicionais que com o tempo tornam a proliferação linfoide independente de estímulo antigênico. A erradicação de *H. pylori* por antibióticoterapia inibe (setas vermelhas) estes processos, embora a taxa de resposta possa variar de acordo com o tipo de translocação identificado. Outras alterações genéticas (11, 18) (q21, q21) podem resultar na transformação em linfoma difuso grandes células B.

A importância deste mecanismo patogênico é confirmada pela ocorrência de remissões em pacientes com linfoma “MALT” gástricos tratados com antibioticoterapia para infecção por *H. pylori*.¹³ A erradicação do *H. pylori* com o uso de antibiótico-terapia apresenta taxas de resposta de aproximadamente 70%. Os casos resistentes à erradicação do *H. pylori* portadores são mais comumente portadores da translocação t(11;18)(q21;q21).¹⁴

Nos casos respondedores, observa-se uma diminuição das alterações histológicas observadas (expansão da lâmina própria pelas células neoplásicas, com formação de células linfo-epiteliais). Observa-se um desaparecimento progressivo das células neoplásicas, iniciando-se a partir da parte superficial da mucosa, deixando uma lâmina própria “vazia” (“*empty lamina propria*”) caracterizada por rarefação glandular e fibrose. As lesões linfo-epiteliais também desaparecem ou se tornam raras.¹⁵

A presença de doença residual pode ser observada sob a forma de infiltrados linfóides difusos ou nodulares localizados na base da lâmina própria. Por poderem persistir por longos períodos, a avaliação destes infiltrados linfóides quanto à caracterização da presença ou ausência de doença residual pode apresentar dificuldades de interpretação, principalmente se o material a ser avaliado pelo patologista apresentar artefatos de esmagamento resultantes da biópsia. Adicionalmente, por não possuir um perfil imunofenotípico característico, a investigação destes agregados por imunohistoquímica não traz informações adicionais que ajudem a definir um determinado caso.¹⁶

Em 2003, o *Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte* (GELA) estabeleceu um sistema de graduação histológica (escore “GELA”), testado inicialmente em um pequeno grupo de pacientes (n=10)¹⁶ e posteriormente validado em uma coorte maior (n=21), com múltiplas biópsias de seguimento.¹⁷

O escore GELA baseia-se exclusivamente em padrões histopatológicos observáveis ao exame anátomo-patológico tradicional (lâminas coradas por Hematoxilina e Eosina), sem a necessidade de estudos imunohistoquímicos e/ou moleculares. Os critérios histopatológicos utilizados para compor o escore GELA estão relacionados na **Tabela 1**.

De acordo com o escore GELA, diferentes condutas clínicas podem ser adotadas:¹⁶⁻¹⁷

- 1 Resposta completa (RC): Não há necessidade de tratamento adicional.
- 2 Provável Doença Residual Mínima (pMRD): Não é possível avaliar a significância real destes agregados linfóides por morfologia ou imuno-histoquímica, mas tem sido observado que estes nódulos abrigam muito frequentemente células que apresentam o mesmo rearranjo clonal das células de linfoma ao diagnóstico, consistente com a presença de um pequeno número de células neoplásicas residuais. No entanto, uma vez

que a não se observa significância prognóstica nestes casos, essas características devem ser consideradas como um estado de remissão porque não estão associadas a uma doença ativa, e não requerem tratamento adicional.

Tabela 1 - Sistema de graduação histológica GELA para biópsias pós-tratamento de pacientes com linfoma MALT gástrico.

Escore	Infiltrado linfoide	Lesões linfoepiteliais	Alterações estromais
Remissão histológica completa (RC)	Ausente ou plasmócitos e linfócitos isolados na lâmina própria	Ausente	Normal ou rarefação (“empty lamina propria”) e/ou fibrose
Provável doença residual mínima (pMRD)	Agregados de células linfoides ou nódulos linfoides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou submucosa	Ausente	Rarefação (“empty lamina propria”) e/ou fibrose
Doença residual em resposta (rDR)	Infiltrado linfoide denso, difuso ou nodular, entre as glândulas na lâmina própria	Lesões linfoepiteliais focais ou ausentes	Rarefação focal (“focal empty lamina propria”) e/ou fibrose
Sem alterações (SA)	Infiltrado linfoide denso, difuso ou nodular, na lâmina própria	Presente (embora possa estar ausente)	Sem alterações

- 3 Doença Residual em Resposta (rDR): As alterações observadas indicam uma resposta parcial e contínua. O manejo do paciente deve ser feito de forma personalizada. Contudo, o tratamento adicional pode ser adiado até uma avaliação endoscópica adicional no caso de ausência de características endoscópicas desfavoráveis ou evidência clínica de progressão tumoral.
- 4 Sem alterações (SA): O tratamento oncológico deve ser proposto quando a ausência de alterações morfológicas associadas a resposta estiver associada a lesões macroscópicas persistentes ou evidência de disseminação. Inversamente, o tratamento oncológico pode ser adiado em casos onde apenas a infiltração microscópica está presente. O manejo do paciente deve ser adaptado individualmente quando as características morfológicas persistirem até 24 meses após a erradicação do *H. pylori*.

Os autores observaram que ao aplicar-se o escore histológico proposto nas biópsias de seguimento (comparando-se com o quadro histológico da biópsia de diagnóstico inicial)

observa-se uma excelente concordância inter-observador, sendo possível utilizar o sistema de graduação histológica GELA não apenas para casos respondedores à antibiótico-terapia, mas também aos casos refratários que necessitam de tratamento imunoterápico/quimioterápico e/ou radioterápico. Dada a importância da avaliação histológica para documentar o “status” de resposta e orientar o seguimento clínico de pacientes tratados por linfoma MALT gástrico, o sistema proposto deve ser robusto e confiável para que possa ser aplicado na rotina de um laboratório de patologia.

2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Por ser de fácil aplicação (ao utilizar parâmetros histológicos que podem ser acessados por patologistas treinados em biópsias de rotina), o escore GELA pode constituir-se em uma importante ferramenta de avaliação de resposta ao tratamento de pacientes com linfoma de MALT gástrico, além de propiciar uma linguagem padronizada que permite reportar e comparar taxas de resposta entre diferentes instituições e países. Não há, na literatura pesquisada, trabalhos que buscaram validar o uso deste escore de graduação histológica em uma instituição brasileira de tratamento de pacientes com câncer, motivo pelo qual este estudo é proposto.

3 OBJETIVO

O estudo tem como aplicar o escore GELA para avaliação de biópsias pós-tratamento de pacientes com linfoma do tipo MALT gástrico, avaliando-se a concordância inter-observador de diferentes patologistas, com vistas à sua introdução na rotina diagnóstica.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Os casos de linfoma “MALT” foram obtidos a partir de levantamento realizado no Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, entre 1970 e 2015, seguidos de revisão de prontuários dos pacientes. Foram selecionados casos não-sequenciais que possuíam material de biópsia (bloco de parafina e/ou lâminas) disponível ao diagnóstico inicial e no seguimento após tratamento, além de dados clínicos e de imagem constantes do prontuário eletrônico. Os casos foram revisados para a confirmação do diagnóstico de linfoma MALT gástrico.

4.1.1 Critérios de inclusão

- A. Exame histopatológico e imunohistoquímico confirmando o diagnóstico de linfoma MALT.
- B. Resultado de pesquisa para a associação com infecção por *H. pilory* disponível para todos os casos incluídos na análise.
- C. Existência de ao menos uma biópsia de seguimento após instituição do tratamento de primeira linha.

4.1.2 Critérios de exclusão

1. Presença de outra neoplasia sistêmica com indicação de tratamento concomitante (quimioterápico ou radioterápico).
2. Pacientes com diagnóstico de linfoma “MALT” gástrico acompanhados na instituição, cuja biópsia inicial de diagnóstico não faz parte dos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center.
3. Pacientes sem biópsias de seguimento após tratamento constantes dos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center.

4.2 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

As biópsias de seguimento foram avaliadas de forma independente por 4 patologistas (Dr. Antonio Hugo Campos, Dr. José Vassallo, Dra. Mariana Morini Matsuthita e Dra. Lidiane Vieira Marins). Os patologistas não tiveram acesso aos dados clínicos (incluindo seguimento) dos pacientes.

Os critérios que compõe o escore GELA (**Tabela 1**) foram tabulados em planilhas separadas para cada patologista, mantidas em uma pasta de acesso restrito ao coordenador do estudo.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi montado um banco de dados com informações clínicas, anátomo-patológicas e do “sistema GELA”. A concordância inter-observador foi avaliada utilizando-se o teste Kappa (Cohen, 1960), com os seguintes níveis de interpretação:¹⁸

- a) Valor <0 – nenhuma concordância (“no agreement”);
- b) Valor entre 0 e 0,19 – concordância baixa (“slight”);
- c) escore entre 0,2 e 0,39 – concordância razoável (“fair”);
- d) escore entre 0,4 e 0,59 – concordância moderada (“moderate”);
- e) escore entre 0,6 e 0,79 – concordância forte/substancial (“substantial”);
- f) concordância entre 0,8 e 1 – concordância quase perfeita (“almost perfect”).

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DE CASOS

Foram levantados, a partir da base de dados de busca disponíveis no A.C.Camargo Cancer Center (Programa Recruit) 1000 casos de linfoma identificados como de Zona Marginal. Estes dados foram revisados, tendo sido excluídos 150 casos identificados como linfoma MALT de outros sítios; e 771 casos em que o diagnóstico não pôde ser confirmado a partir da revisão dos documentos constantes do prontuário ou dos sistemas de laudos do Departamento de Anatomia Patológica.

Dos 79 casos confirmados como Linfoma MALT gástrico, 1 foi excluído por indisponibilidade da biópsia original de diagnóstico, 1 foi excluído devido a reclassificação da neoplasia (para linfoma difuso de grandes células B) e 26 foram excluídos pela ausência de biópsias de seguimento (**Figura 2**).

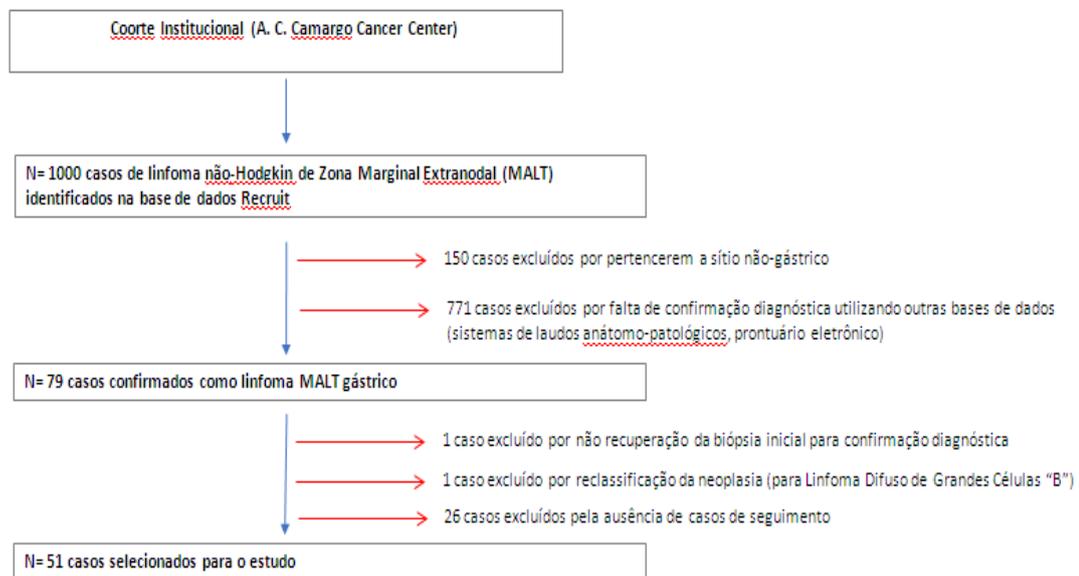


Figura 2 - Fluxograma de seleção dos casos para o estudo.

Dos 51 casos finais selecionados, 25 foram excluídos por indisponibilidade das lâminas no Arquivo do Departamento de Anatomia Patológica.

5.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA COORTE

A casuística final consistiu de 25 casos, com média de idade ao diagnóstico foi 55,5 anos (mínima: 33 anos; máxima: 73 anos). Destes, 32% (n=8) foram do sexo masculino e 68% (n=17) do sexo feminino. O tempo médio de seguimento foi de 27,7 meses (mínimo: 01 mês; máximo: 86 meses). Os casos tiveram um total de 77 biópsias de seguimento. A média de biópsias de seguimento por caso foi 3,6 (mínimo: 01 biópsia; máximo: 12 biópsias). Os dados encontram-se sumarizados na **Tabela 2**.

5.3 CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA COORTE

Ao diagnóstico, a pesquisa de *H. pylori* pelo método Giemsa modificado foi negativa em 44% dos casos (n=11), e positiva em 56% (n=14). Os dados encontram-se sumarizados na **Tabela 2**. Exemplos de biópsias ao diagnóstico e de cada um dos graus de resposta estão representados na **Figura 3**.

Tabela 2 - Estatística descritiva dos casos (n=25) analisados.

Parâmetro	N	%
Idade (anos)		
Mínima	33	-
Máxima	73	-
Média	55,5	-
Gênero		
Masculino	8	32
Feminino	17	68
Endoscopias de acompanhamento		
Mínima	1	-
Máxima	12	-
Média	3,6	-
Seguimento (meses)		
Mínimo	1	-
Máximo	86	-
Média	27,7	-
Infecção por <i>H. pylori</i> ao diagnóstico		
Sim	14	56
Não	11	44

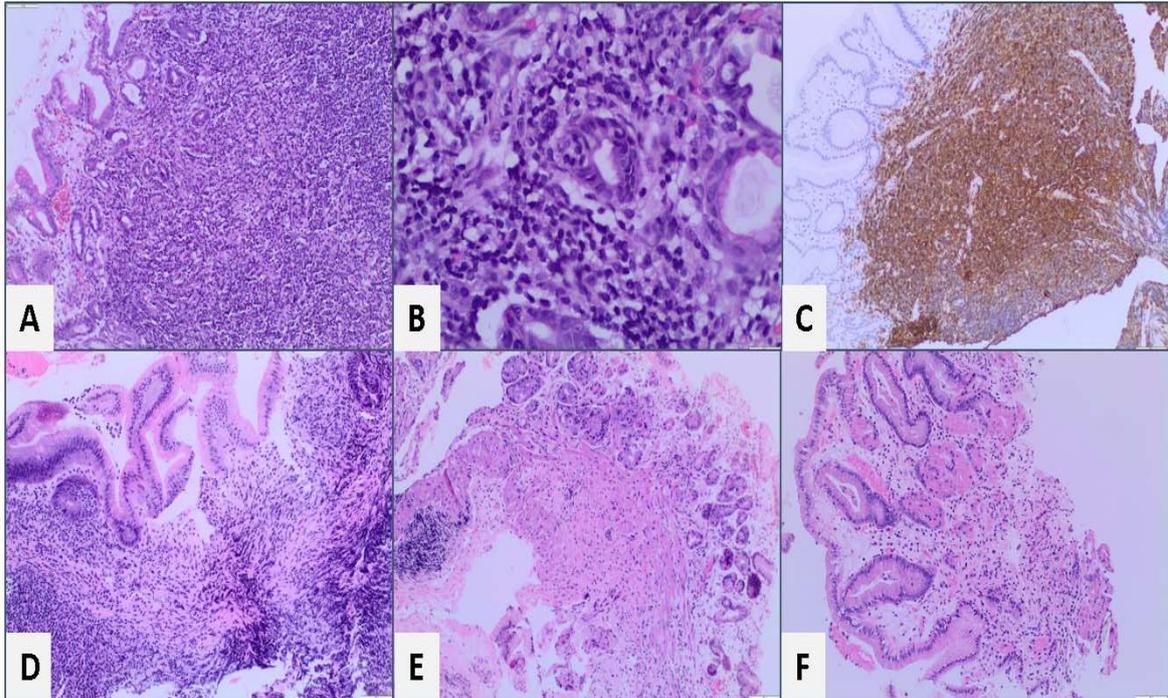


Figura 3 - Linfoma MALT gástrico: infiltrado linfoide difuso presente na lâmina própria (A-HE, 100x); Invasão e destruição do epitélio glandular pelas células linfoides, formando lesão linfoepitelial (B-HE, 400x); Imunomarcagem das células neoplásicas para com anticorpo pan-B (C-CD20, 100x); Biópsia de seguimento onde se observa persistência da neoplasia, caracterizada por infiltrado linfoide denso na lâmina própria, presença de lesões linfoepiteliais, e área de fibrose com ausência de glândulas gástricas (“empty lamina propria”) indicativa de resposta ao tratamento parcial em curso (“Doença Residual em Resposta”; D-HE, 100x); Biópsia de seguimento onde se observa área de fibrose com ausência de glândulas gástricas (“empty lamina propria”) indicativa de resposta ao tratamento, além agregado de células linfoides ao nível da muscular da mucosa/submucosa. Não se observam lesões linfoepiteliais (“Provável Doença Residual Mínima”; E-HE, 100x); Biópsia de seguimento onde se mucosa gástrica exibindo área de fibrose com ausência de glândulas gástricas (“empty lamina propria”) indicativa de resposta ao tratamento, além de linfócitos isolados na lâmina própria (“Resposta Completa”; E-HE, 100x).

5.4 AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA INTER-OBSERVADOR

As biópsias de seguimento foram analisadas separadamente por médicos patologistas, de modo aleatório e cego em relação às informações clínicas de seguimento.

Para a determinação do escore “GELA” em cada uma das biópsias de seguimento, os 3 parâmetros que compõe o escore “GELA” foram analisados (a- infiltrado linfoide; b- presença de lesões linfoepiteliais; c- resposta estromal).

5.4.1 Concordância geral (escore “GELA”)

A concordância interobservador global para a avaliação das biópsias de seguimento aplicando-se o escore “GELA” foi moderada ($k = 0,409$).

Avaliando-se cada um dos escores possíveis, a concordância interobservador foi moderada para o escore “Resposta Completa” ($k = 0,449$), muito baixa para o escore “Provável Doença Residual Mínima” ($k = 0,135$), moderada para o escore “Doença Residual em Reposta” ($k = 0,430$) e quase perfeita para o escore “Doença Sem Alterações” ($k = 0,824$) (**Tabela 3**).

Das 77 biópsias de seguimento avaliadas, houve concordância entre todos os avaliadores em 41,6% dos casos ($n=32$) e entre 3 dos 4 avaliadores em 46,8% dos casos ($n=36$). Os casos definidos por 50% dos avaliadores com um determinado escore, e pela outra metade dos avaliadores com outro escore “GELA” corresponderam a 11,7% do total ($n=9$).

5.4.2 Concordância por critérios morfológicos

Avaliando-se de forma independente os critérios utilizados para a composição do escore final GELA, foram observados os seguintes níveis de concordância (**Tabela 3**):

Tabela 3 - Análise da concordância inter-observador na classificação do escore “GELA” e dos parâmetros morfológicos utilizados na avaliação.

Parâmetro	Kappa	Z	P
Escore "GELA"	0,409	12,8	0
Resposta Completa	0,449	9,643	0.000
Provável Doença Residual Mínima	0,135	2,894	0.004
Doença Residual em Resposta	0,43	9,235	0.000
Doença sem Alterações	0,824	17,713	0.000
Infiltrado Linfóide	0,585	17,4	0
InfLinf1	0,607	13,05	0.000
InfLinf2	0,471	10,127	0.000
InfLinf3	0,275	5,913	0,000
InfLinf4	0,84	18,053	0,000
Lesões Linfoepiteliais	0,18	4,95	7.51e-07
Ausente	0,253	5,437	0,000
Presente (focal)	-0,06	-1,284	0,199
Presente (frequente)	0,434	9,33	0,000
Alterações estromais	0,131	4,53	6,01e-06
Estromal1	0,212	4,557	0,000
Estromal2	0,079	1,709	0,088
Estromal3	-0,119	-2,547	0,011
Estromal4	0,716	15,386	0,000

Observação: InfLinf 1: Ausente ou plasmócitos e linfócitos isolados na lâmina própria; InfLinf2: Agregados de células linfóides ou nódulos linfóides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou submucosa; InfLinf3: Infiltrado linfóide denso, difuso ou nodular, entre as glândulas na lâmina própria; InfLinf4: Infiltrado linfóide denso, difuso ou nodular, na lâmina própria; Estromais 0: Normal; Estromais 1: Rarefação (“empty lamina propria”) e/ou fibrose; Estromais 2: Rarefação focal (“focal empty lamina propria”) e/ou fibrose; Estromais 3: Sem alterações.

5.4.2.1 Infiltrado linfóide

A concordância interobservador global para a avaliação das características do infiltrado linfóide foi moderada ($k = 0,585$).

Dentre as características do infiltrado linfóide definidas pelos autores do estudo original (Tabela 3), a concordância foi substancial ($k = 0,607$) quando não foi observado infiltrado linfóide, havendo apenas plasmócitos e/ou linfócitos isolados na lâmina própria.

A identificação de agregados de células linfóides ou nódulos linfóides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou submucosa, teve concordância moderada ($k = 0,471$).

A identificação de um infiltrado caracterizado como denso, difuso ou nodular, entre as glândulas na lâmina própria teve concordância razoável ($k = 0,275$).

E a identificação de um infiltrado linfoide denso, difuso ou nodular, observado na lâmina própria, teve concordância quase perfeita ($k=0,840$).

5.4.2.2 Lesões linfoepiteliais

A concordância interobservador global para a presença de lesões linfoepiteliais foi muito baixa ($k = 0,18$).

A “presença de lesões linfoepiteliais” teve concordância razoável ($k=0,253$). Quando a presença de lesões linfoepiteliais foi considerada “focal”, não houve concordância entre os observadores ($k=-0.060$). E a “ausência de lesões linfoepiteliais” apresentou concordância moderada ($k=0.434$).

5.4.2.3 Alterações estromais

A concordância interobservador global para a presença o critério de alterações estromais foi muito baixa ($k = 0,131$). Isto ocorreu principalmente devido à ausência de concordância para a presença de rarefação da lâmina própria ($k=-0.119$) e à concordância baixa para a presença de rarefação “focal” ($k=0.079$). Houve uma concordância razoável para a designação da mucosa como “normal” (ou seja, mucosa recuperada) e quase perfeita para uma mucosa “Sem alterações” (ou seja, nos casos com presença de linfoma sem sinais de resposta ao tratamento), com um $kappa=0,716$.

5.4.3 Análise da discordância na interpretação dos critérios para o resultado discordante no escore “GELA”

Para identificação dos pontos principais de discordância que resultaram na discordância no resultado do escore “GELA”, foi realizada uma tabulação cruzada entre os parâmetros morfológicos avaliados e o escore “GELA” final (**Anexos 1, 2 e 3**), levando-se em consideração, para o escore “GELA” e para cada um dos 3 parâmetros morfológicos avaliados (infiltrado linfoide, lesões linfoepiteliais e alteração estromal), os seguintes cenários:

- a) 75% de concordância (um escore ou parâmetro morfológico escolhido por 3 dos 4 observadores).
- b) 50% de concordância (um escore ou parâmetro morfológico escolhido por 2 observadores, e outro escore escolhido pelos 2 outros observadores).

5.4.3.1 Escore “GELA” com discordância entre “Resposta Completa” e “Provável Doença Residual Mínima” (n=36)

- a) Infiltrado Linfoide: em 24 casos, houve discordância entre os observadores quanto a classificar este parâmetro como “ausente ou plasmócitos e linfócitos isolados na lâmina própria” ou “agregados de células linfoides ou nódulos linfoides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou submucosa”. Em 10 casos, os 4 avaliadores concordaram quanto à caracterização como “agregados de células linfoides ou nódulos linfoides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou submucosa”. Em 2 casos, os 4 avaliadores concordaram quanto à caracterização como “ausente ou plasmócitos e linfócitos isolados na lâmina própria”.
- b) Lesões linfo-epiteliais: em 27 casos, houve discordância entre os observadores quanto à ausência ou presença focal de lesões linfoepiteliais. Em 9 casos, os 4 avaliadores concordaram quanto à ausência de lesões linfoepiteliais.
- c) Alterações estromais: Em 20 casos, houve discordância entre os avaliadores quanto à presença versus ausência de alterações estromais (rarefação focal ou não-focal da lâmina própria, acompanhada ou não de fibrose). Em outros 15 casos, houve discordância entre os avaliadores quanto à natureza focal ou não-focal das alterações estromais. Em 1 caso, os 4 avaliadores concordaram quanto à presença de “rarefação (“empty lamina propria”) e/ou fibrose”.

5.4.3.2 Escore “GELA” discordante entre “Doença Sem Alterações” e “Doença Residual em Resposta (n=4)

- a) Infiltrado Linfoide: houve concordância dos 4 avaliadores quanto a caracterização do infiltrado linfoide como “denso, difuso ou nodular, presente na lâmina própria, podendo envolver a muscular da mucosa ou submucosa” nas 4 biópsias de seguimento avaliadas;
- b) Lesões linfo-epiteliais: em 2 casos, os avaliadores discordaram quanto à presença ou não de lesões linfoepiteliais. Em outros 2 casos, os avaliadores discordaram quanto à natureza focal ou não focal das lesões linfoepiteliais;
- c) Alterações estromais: os 4 avaliadores discordaram quanto à presença ou não de alterações estromais nas 4 biópsias de seguimento avaliadas.

5.4.3.3 Escore “GELA” discordante entre “Resposta Completa” e “Doença Residual em Resposta” (n=1)

- a) Infiltrado Linfoide: neste parâmetro, dois dos 4 observadores concordaram quanto à ausência de infiltrado linfoide, enquanto um optou pela presença de agregado/nódulo linfoide na lâmina própria, podendo atingir a muscular da mucosa e/ou submucosa. O último avaliador optou pela presença de infiltrado linfoide denso, difuso ou nodular, entre as glândulas na lâmina própria;
- b) Lesões linfo-epiteliais: metade dos avaliadores optaram pela ausência de lesões linfoepiteliais. A outra metade optou pela presença de lesões focais;
- c) Alterações estromais: neste parâmetro, os 4 avaliadores discordaram quanto à ausência ou presença de alterações estromais (focais ou não focais).

5.4.3.4 Escore “GELA” discordante entre “Provável Doença Residual Mínima” e “Doença Residual em Resposta (n=3)

- a) Infiltrado Linfoide: nos 3 casos, houve discordância dos avaliadores quanto à ausência de infiltrado linfoide, versus a presença sob forma de “agregado/nódulo linfoide na lâmina própria, podendo atingir a muscular da mucosa e/ou submucosa” ou “infiltrado linfoide denso, difuso ou nodular, entre as glândulas na lâmina própria”;
- b) Lesões linfo-epiteliais: nos 3 casos, a discordância dos avaliadores ocorreu entre a ausência versus a presença (focal ou não focal) das lesões linfoepiteliais;
- c) Alterações estromais: em dois casos, os avaliadores discordaram entre a natureza focal versus não focal das alterações estromais. No terceiro caso, houve discordância entre a presença versus ausência de alterações estromais.

5.4.4 Análise da discordância na interpretação dos critérios em casos com escore “GELA” concordante

Nos casos em que houve 100% de concordância entre os 4 observadores (n=32 ou 41,6% do total de casos), avaliamos se a definição dos parâmetros morfológicos também foi uniforme para a definição do escore “GELA” (**Anexos 1, 2 e 3**).

5.4.4.1 Escore “GELA” Resposta Completa (n=26)

- a) Infiltrado Linfoide: para os casos identificados pelos 4 observadores como “Resposta Completa”, houve concordância com relação ao parâmetro “infiltrado linfoide” para a definição “ausente ou plasmócitos e linfócitos isolados na lâmina própria”, que foi

assinalada para 23 casos. Nos 3 casos restantes, 3 dos 4 observadores marcaram a definição “ausente ou plasmócitos e linfócitos isolados na lâmina própria”, com um observador discordante assinalando a definição “agregados de células linfoides ou nódulos linfoides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou submucosa”;

- b) Lesões linfo-epiteliais: houve 100% de concordância entre os observadores para a definição “ausência de lesões linfoepiteliais” em 23 casos. Nos 3 casos restantes, 3 dos 4 observadores usaram a mesma definição anterior (“ausência de lesões linfoepiteliais”), com um observador discordante assinalando a definição “lesões linfoepiteliais focais”;
- c) Alterações estromais: este parâmetro morfológico foi que o apresentou maior discordância entre os observadores. De forma resumida, em 24 dos casos um ou mais dos observadores discordou quanto à colocação de um determinado caso na definição “sem alterações”, “rarefação (“empty lamina propria”) e/ou fibrose” ou “rarefação focal (“focal empty lamina propria”) e/ou fibrose”. Em um caso, houve concordância geral entre os 4 observadores quanto à ausência alterações estromais (“sem alterações”). Em outro caso, houve 100% de concordância quanto à presença de “rarefação (“empty lamina propria”) e/ou fibrose”.

5.4.4.2 Escore “GELA” Provável Doença Residual Mínima (n=1)

- a) Infiltrado Linfoide: no único caso designado pelos 4 observadores como “Provável Doença Residual Mínima”, a definição unânime para o parâmetro “infiltrado linfoide” foi a de “agregados de células linfoides ou nódulos linfoides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou submucosa”;
- b) Lesões linfo-epiteliais: no único caso designado pelos 4 observadores como “Provável Doença Residual Mínima”, 3 dos 4 observadores usaram a mesma definição anterior (“ausência de lesões linfoepiteliais”), com um observador discordante assinalando a definição “lesões linfoepiteliais focais”;
- c) Alterações estromais: neste parâmetro, 2 dos 4 observadores assinalaram a opção “rarefação (“empty lamina propria”) e/ou fibrose”, enquanto outros 2 observadores marcaram a opção “rarefação focal (“focal empty lamina propria”) e/ou fibrose”.

5.4.4.3 Escore “GELA” Doença Residual em Resposta (n=1)

- a) Infiltrado Linfoide: já no único caso designado como “Doença Residual em Resposta”, 2 dos 4 observadores optaram pela definição de “um infiltrado denso, difuso ou nodular,

- entre as glândulas na lâmina própria”, enquanto a outra metade optou pela definição de “um infiltrado linfoide denso, difuso ou nodular, observado na lâmina própria”;
- b) Lesões linfo-epiteliais: 2 dos 4 observadores optaram pela definição de “lesões linfoepiteliais presentes”, enquanto um observador optou pela definição de “ausência de lesões linfoepiteliais” e outro observador optou pela definição “lesões linfoepiteliais presentes, focais”;
 - c) Alterações estromais: neste parâmetro, os 4 avaliadores concordaram quanto à presença de “rarefação focal (“focal empty lamina propria”) e/ou fibrose”.

5.4.4.4 Escore “GELA” Doença Sem Alterações (n=4)

- a) Infiltrado Linfoide: nos 4 casos designados como “Doença Sem Alterações”, a caracterização do infiltrado linfoide como um “infiltrado denso, difuso ou nodular, observado na lâmina própria” foi selecionada pelos 4 observadores;
- b) Lesões linfo-epiteliais: dos 4 casos designados como “Doença Sem Alterações”, em 1 caso houve concordância de 100% dos 4 observadores, que optaram pela opção “lesões linfoepiteliais presentes”. No segundo destes casos, 2 dos 4 observadores optaram pela definição “lesões linfoepiteliais presentes, focais”, enquanto a outra metade optou pela definição “lesões linfoepiteliais presentes”. No terceiro caso, 3 dos 4 observadores optaram pela definição “lesões linfoepiteliais presentes” e um observador optou pela definição “lesões linfoepiteliais presentes, focais”. No quarto caso, 2 dos 4 observadores optaram pela definição “lesões linfoepiteliais presentes”. Um observador optou por “lesões linfoepiteliais presentes, focais”, e o último pela “ausência de lesões linfoepiteliais”;
- c) Alterações estromais: neste parâmetro, os 4 observadores concordaram quanto à ausência estromais (“sem alterações”).

5.4.5 Análise da concordância com escore “GELA” simplificado

Considerando que a maior parte das discordâncias de avaliação ocorreu entre o escore “Resposta Completa” e o escore “Provável Doença Residual Mínima”, usamos a mesma estratégia dos autores do estudo original e agrupamos os dois escores, realizando nova análise de concordância (**Tabela 4**).

A concordância interobservador global para a avaliação das biópsias de seguimento aplicando-se o escore “GELA” simplificado passou de moderada a substancial ($k = 0,743$).

Avaliando-se cada um dos escores possíveis, a concordância interobservador foi quase perfeita para o escore conjunto “Resposta Completa/Provável Doença Residual Mínima” ($k = 0,841$), moderada para o escore “Doença Residual em Resposta ($k = 0,43$), e quase perfeita para o escore “Doença Sem Alterações” ($k = 0,824$) (tabela XX).

5.4.6 Concordância por critérios morfológicos simplificados

Da mesma forma, os critérios morfológicos utilizados foram simplificados e submetidos a nova análise (**Tabela 3**), tendo sido observados os seguintes níveis de concordância:

5.4.6.1 Infiltrado linfoide

Neste critério, foi considerada uma única categoria de infiltrado linfoide denso, difuso ou nodular, podendo acometer a lâmina própria e/ou muscular da mucosa, e/ou submucosa.

A concordância interobservador global para a avaliação das características do infiltrado linfóide passou de moderada a substancial ($k = 0,613$).

Dentre as características do infiltrado linfoide definidas pelos autores do estudo original (**Tabela 3**), a concordância foi substancial ($k = 0,607$) quando não foi observado infiltrado linfoide, havendo apenas plasmócitos e/ou linfócitos isolados na lâmina própria.

A identificação de agregados de células linfóides ou nódulos linfóides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou submucosa, teve concordância moderada ($k = 0,471$).

A identificação de um infiltrado caracterizado como denso, difuso ou nodular, teve concordância quase perfeita ($k = 0,858$).

5.4.6.2 Lesões linfoepiteliais

Neste critério, foi considerada uma única categoria para a presença de lesão linfoepitelial (focal ou frequente).

A concordância interobservador global passou de muito baixa a razoável ($k = 0,253$).

5.4.6.3 Alterações estromais

Neste critério, foi considerada uma única categoria para a presença de alterações estromais (focais ou não).

A concordância interobservador global para a presença o critério de alterações estromais foi de muito baixa a razoável ($k = 0,31$).

Tabela 4 - Análise da concordância inter-observador na classificação do escore “GELA” simplificado e dos parâmetros morfológicos simplificados utilizados na avaliação.

Parâmetro	Kappa	z	P
Escore "GELA" (simplificado)	0,743	20,6	0
Resposta Completa/Provável Doença Residual Mínima	0,841	18,076	0,000
Doença Residual em Resposta	0,43	9,235	0,000
Doença sem Alterações	0,824	17,713	0,000
Infiltrado Linfóide (simplificado)	0,613	17,6	0
InfLinf1	0,607	13,05	0,000
InfLinf2	0,471	10,127	0,000
InfLinf3	0,858	18,436	0,000
Lesões Linfoepiteliais (simplificado)	0,253	5,44	5,42e-08
Ausente	0,253	5,437	0,000
Presente	0,253	5,437	0,000
Alterações estromais (simplificado)	0,31	8,32	0
Estromais 1	0,212	4,557	0,000
Estromais 2	0,251	5,385	0,000
Estromais 3	0,716	15,386	0,000

Observação: InfLinf 1: Ausente ou plasmócitos e linfócitos isolados na lâmina própria; InfLinf2: Agregados de células linfóides ou nódulos linfóides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou submucosa; InfLinf3: Infiltrado linfóide denso, difuso ou nodular; Estromais 1: Normal; Estromais 2: Rarefação (“empty lamina propria”) e/ou fibrose; Estromais 3: Sem alterações.

6 DISCUSSÃO

O linfoma não-Hodgkin primário do estômago é o tipo mais comum de doença extranodal, compreendendo desde linfomas indolentes até linfomas agressivos.¹⁹ Destes o linfoma MALT é uma neoplasia indolente que emerge a partir do tecido linfoide associado à mucosa. No estômago, o aparecimento deste tecido MALT ocorre em condições inflamatórias, e várias evidências epidemiológicas, biológicas e clínicas indicam que o linfoma MALT emerge do tecido MALT como consequência da infecção crônica pelo *H. pylori*.²⁰

Da mesma forma, vários estudos confirmam a efetividade da antibioticoterapia no tratamento do linfoma MALT gástrico, com taxas de sucesso de remissão de longo prazo em 70 a 100% dos pacientes com linfoma MALT localizado associado à infecção por *H. pylori*.²¹⁻²³ Em caso de falha na erradicação do *H. pylori*, um esquema alternativo pode ser utilizado. Mesmo em pacientes nos quais a associação da neoplasia com a infecção por *H. pylori* não foi estabelecida, vários estudos reportaram boas taxas de resposta após o tratamento com antibioticoterapia. Além desta estratégia de tratamento, a radioterapia pode ser usada como primeira linha de tratamento para os casos não associados à infecção por *H. pylori*, ou como alternativa para pacientes com linfoma persistente após antibioticoterapia.²⁴

A boa taxa de resposta ao tratamento do linfoma MALT gástrico, associada à sua natureza indolente, permite que se adote uma conduta expectante (“watch and wait”) antes de se determinar a adoção de uma nova conduta.^{24,25} Esta estratégia se apóia em procedimentos como teste respiratório para avaliar se a erradicação do *H. pylori* foi efetiva, e na realização de exames endoscópicos sequenciais, com realização de biópsias para avaliar a regressão da neoplasia.

Entretanto, a avaliação histopatológica de biópsias gástricas pode ser de difícil interpretação. Não há um perfil imunofenotípico específico que permita distinguir o linfoma MALT de uma população linfoide não-neoplásica.¹⁵ A comprovação da natureza monoclonal das células em estudo por meio da avaliação da expressão imunistoquímica de cadeias leve Kappa e Lambda está sujeita a fatores como intensa marcação inespecífica de fundo, dificultando a interpretação. A pesquisa de clonalidade por outras técnicas (por exemplo PCR) também não fornece evidência definitiva da presença de neoplasia, uma vez que linfócitos B mononclonais podem ser observados na base de agregados linfoides após o tratamento para

erradicação do *H. pylori*, ou podem ser observados em tecido MALT em pacientes com gastrite associada à infecção por *H. pylori*.²⁶⁻²⁸

Alguns esquemas foram propostos para a avaliação histológica de uma biópsia gástrica após tratamento de linfoma MALT gástrico. Entretanto, não há um sistema universalmente aceito. O esquema proposto por Wohterspoon e colaboradores (REF) foi inicialmente desenvolvido para melhorar a acurácia no diagnóstico do linfoma MALT gástrico. Com um escore entre 0 (mucosa gástrica normal) e 5 (linfoma MALT), é também baseado em critérios estritamente morfológicos. Embora utilizado também para a avaliação de biópsias de seguimento, tem sido reportado um baixo grau de reprodutibilidade inter-observador.²⁹

O sistema proposto pelo o *Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte* (GELA) busca padronizar os critérios histológicos utilizados para avaliar uma biópsia de seguimento após tratamento de linfoma MALT gástrico.¹⁷ Devido às limitações de estudos ancilares como imunohistoquímica e abordagens moleculares, o sistema GELA também está apoiado exclusivamente no reconhecimento de aspectos morfológicos (resumidamente, ausência ou presença/características de infiltrado linfoide, ausência ou presença de lesões linfoepiteliais, ausência ou presença de alterações estromais).

Inicialmente proposto em 2003 por Copie-Bergman e colaboradores,¹⁶ o sistema GELA foi objeto de um estudo de validação proposto pelo mesmo grupo original,¹⁷ no qual 154 biópsias de seguimento de 21 pacientes foram avaliadas de forma independente por 7 patologistas de diferentes países europeus. Os autores reportaram uma taxa global de concordância de 83%, com um índice kappa de 0,64, indicativo de concordância substancial entre os 7 avaliadores, concluindo que o sistema proposto tinha excelente reprodutibilidade, recomendando seu uso na rotina diagnóstica e em futuros estudos.

Embora com boa citação na literatura médica, tal sistema não foi ainda validado de forma independente, motivo pelo qual nos propusemos a realizar este estudo.

Ao contrário do observado pelo estudo de Copie-Bergman e colaboradores,¹⁷ encontramos uma concordância interobservador apenas moderada ($k = 0,409$), com concordância entre todos os avaliadores em apenas 41,6% dos casos ($n=32$).

Buscando avaliar qual escore influenciou negativamente a concordância inter-observador global, avaliamos também a concordância para os escores individuais do sistema GELA, uma análise não reportada por Copie-Bergman e colaboradores.¹⁷ No nosso estudo, a concordância inter-observador para os escores individuais do sistema foi moderada para o escore “Resposta Completa” ($k = 0,449$), muito baixa para o escore “Provável Doença Residual Mínima” ($k = 0,135$), moderada para o escore “Doença Residual em Reposta” ($k = 0,430$).

Apenas para o escore “Doença Sem Alterações” a concordância inter-observador foi quase perfeita ($k = 0,824$).

No estudo original, os autores indicaram que a maioria das avaliações discordantes (15 biópsias) se concentrou na distinção entre “Remissão Completa” e “Provável Doença Residual Mínima”. Houve ainda discordância na distinção entre “Provável Doença Residual Mínima” e “Doença Residual em Resposta” (7 biópsias), “Doença Residual em Resposta” e “Doença Sem Alterações” (3 biópsias) e “Provável Doença Residual Mínima”, “Doença Residual em Resposta” e “Doença Sem Alterações” (2 biópsias). Da mesma forma, em nosso estudo a maioria das avaliações discordantes se concentrou na distinção entre “Remissão Completa” e “Provável Doença Residual Mínima” (36 biópsias ou 46,7% do total). Houve ainda discordância na distinção entre “Provável Doença Residual Mínima” e “Doença Residual em Resposta” (4 biópsias ou 5,2% do total), “Doença Residual em Resposta” e “Doença Sem Alterações” (4 biópsias ou 5,2% do total) e “Resposta Completa” e “Doença Residual em Resposta” (1 biópsia ou 1,3% do total).

Considerando que as condições de nosso estudo foram bastante semelhantes às do estudo proposto por Copie-Bergman e colaboradores,¹⁷ decidimos avaliar a influência dos parâmetros morfológicos individuais na ocorrência de avaliações discordantes.

Do total de biópsias com avaliações discordantes entre “Resposta Completa” e “Provável Doença Residual Mínima”, em 24 biópsias houve discordância entre os observadores quanto a classificar este parâmetro como “ausente ou plasmócitos e linfócitos isolados na lâmina própria” ou “agregados de células linfóides ou nódulos linfóides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou submucosa”. Em 27 biópsias houve discordância entre os observadores quanto à ausência ou presença focal de lesões linfoepiteliais. Em 20 biópsias houve discordância entre os avaliadores quanto à presença versus ausência de alterações estromais (rarefação focal ou não-focal da lâmina própria, acompanhada ou não de fibrose). E em outras 15 biópsias, houve discordância entre os avaliadores quanto à natureza focal ou não-focal das alterações estromais. Observa-se, portanto, que as divergências de avaliação ocorrem nos 3 parâmetros morfológicos utilizados para a definição do escore “GELA” final, com os avaliadores dando pesos similares para cada um dos parâmetros.

De forma similar, do total de biópsias com avaliações discordantes entre “Provável Doença Residual Mínima” e “Doença Residual em Resposta”, em 3 casos, houve discordância dos avaliadores quanto à ausência de infiltrado linfoide, versus a presença sob forma de “agregado/nódulo linfoide na lâmina própria, podendo atingir a muscular da mucosa e/ou submucosa” ou “infiltrado linfoide denso, difuso ou nodular, entre as glândulas na lâmina

própria”. Nos mesmos casos, a discordância dos avaliadores ocorreu entre a ausência versus a presença (focal ou não focal) das lesões linfoepiteliais. Com relação às alterações estomais, em 2 casos os avaliadores discordaram entre a natureza focal versus não focal das alterações estomais. No terceiro caso, houve discordância entre a presença versus ausência de alterações estomais.

Discordâncias semelhantes foram observadas nas distinções entre “Doença Residual em Resposta” e “Doença Sem Alterações”, e entre “Resposta Completa” e “Doença Residual em Resposta”. Estes dados indicam dificuldade dos observadores em precisar não somente cada um dos escores da classificação GELA, mas também os parâmetros utilizados para a classificação de uma determinada biópsia.

Ainda que fatores pré-analíticos (representatividade da amostra, orientação do corte histológico na lâmina) e um menor número de biópsias de seguimento (quando comparado com o estudo original) possam ter contribuído para o número de casos em que houve biópsias discordantes, acreditamos que este comportamento é influenciado pela apresentação descritiva do sistema “GELA” por Copie-Bergman e colaboradores.¹⁷ A tabela original do artigo (traduzida para o português na **Tabela 3**), apresenta, para cada escore “GELA”, as alterações histológicas observadas para os 3 parâmetros morfológicos. Há critérios ambíguos dentro de cada um dos parâmetros (infiltrado linfoide, lesões linfoepiteliais e alterações estomais), que podem influenciar negativamente não só a avaliação inter-observador, mas também a avaliação de um mesmo avaliador em biópsias que apresentam quadros semelhantes.

Justificando que a distinção entre “Resposta Completa” e “Provável Doença Residual Mínima” não tem impacto significativo na decisão terapêutica (já que pacientes nestas duas categorias seriam considerados em remissão histológica, sem necessidade de terapia adicional), Copie-Bergman e colaboradores agruparam estas categorias em uma única, atingindo uma concordância quase perfeita entre os avaliadores ($k=0,83$), com uma taxa de concordância de 89%.¹⁷

Utilizando a mesma abordagem, atingimos no nosso estudo uma concordância substancial (0,743).

Além disso, considerando que poderia haver interpretações ambíguas baseadas na descrição das alterações histológicas observáveis nas 3 categorias morfológicas consideradas pelo sistema “GELA”, optamos por simplificá-las, para avaliar o impacto desta simplificação na concordância entre os avaliadores.

De fato, somente a categoria “resposta estromal” apresentou uma melhora mais pronunciada na concordância entre os observadores (de $k=0,131$ para $k=0,31$), sendo, não obstante, uma concordância apenas razoável.

Além da influência de fatores pré-analíticos e do menor número de biópsias de seguimento (como comentado anteriormente), devemos ainda considerar a experiência de cada um dos avaliadores no reconhecimento dos padrões morfológicos descritos, e com o sistema “GELA” em particular. Copie-Bergman e colaboradores reportaram em seu estudo que, dos 7 avaliadores envolvidos, 2 fizeram parte do painel de revisão que participou do estudo inicial.^{16,17} Nenhuma informação adicional é fornecida. No nosso estudo, participaram patologistas com diferentes tempos de atividade profissional (mínimo: 7 anos; máximo 36 anos), e que até então não tinham aplicado o sistema “GELA” de forma rotineira. Essas variáveis de confusão (experiência do avaliador ou a possibilidade de que os examinadores tenham aplicado os critérios de classificação de forma mais ou menos estrita) podem ter influenciado os resultados do nosso estudo,³⁰ como já demonstrada por outros trabalhos que buscaram avaliar a concordância inter-observador na prática médica.³¹⁻³²

Estes achados sugerem que, sem prévia exposição ao sistema “GELA”, há possibilidade de discordância na análise de biópsias de seguimento de pacientes tratados por linfoma MALT gástrico. Para que possa ser aplicado na prática clínica, é necessária uma maior disseminação deste sistema entre os patologistas, e é desejável um programa de treinamento para esclarecimento de dúvidas e uniformização da interpretação de biópsias de seguimento.

7 CONCLUSÕES

- a) O sistema “GELA” para avaliação de biópsias de seguimento de linfoma MALT gástrico tratado apresentou concordância inter-observador moderada. O principal fator a afetar de forma negativa a concordância global foi a definição de “Provável Doença Residual Mínima”, que teve concordância muito baixa entre os avaliadores.
- b) A maioria dos casos discordantes esteve relacionada à distinção entre “Resposta Completa” e “Provável Doença Residual Mínima”. Quando estes escores foram considerados em conjunto, a concordância inter-observador foi substancial.
- c) Houve discordância dos avaliadores nos três critérios morfológicos utilizados (infiltrado linfoide, lesões linfoepiteliais, alterações estromais) no sistema “GELA”, não somente nos casos discordantes, mas também naqueles em que houve concordância quanto ao escore final.
- d) A simplificação dos critérios morfológicos não resultou em aumento substancial da concordância, sugerindo que fatores como exposição prévia ao sistema “GELA” e experiência dos avaliadores devem ter influído em alguns dos resultados deste estudo.
- e) O sistema “GELA” possui potencial para uso na prática clínica, uniformizando a linguagem entre patologistas, endoscopistas e clínicos, devendo, entretanto, ter maior penetração entre a comunidade de patologistas. É ainda desejável que haja prévia exposição ao sistema, sob forma de treinamento, para que o benefício no manejo do paciente com linfoma MALT gástrico seja efetivo e que futuros estudos na área possam ser comparados.

8 REFERÊNCIAS

- 1 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: WHO/IARC; 2008. (WHO Classification of Tumours, Revised 4th ed. v. 2)
- 2 OPRHANET. The portal for rare diseases and orphan drugs. Disponível em: <https://bit.ly/2ngP2fc>. [2018 mar 13].
- 3 Raderer M, Streubel B, Woehrer S, Puespoek A, Jaeger U, Formanek M, et al. High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res.* 2005 May 1;11(9):3349-52.
- 4 Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology.* 1992 May;102(5):1628-38.
- 5 Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1993 Sep 4;342(8871):571-4.
- 6 Du MQ. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor- κ b activation. *Histopathology.* 2011 Jan;58(1):26-38.
- 7 Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol.* 1996 Feb;178(2):122-7.

- 8 Greiner A, Knörr C, Qin Y, Sebald W, Schimpl A, Banchereau J, et al. Low-grade B cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-type) require CD40-mediated signaling and Th2-type cytokines for in vitro growth and differentiation. *Am J Pathol.* 1997 May; 150(5):1583-93.
- 9 Knörr C, Amrehn C, Seeberger H, Rosenwald A, Stilgenbauer S, Ott G, et al. Expression of costimulatory molecules in low-grade mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas in vivo. *Am J Pathol.* 1999 Dec;155(6):2019-27.
- 10 D'Elis MM, Amedei A, Manghetti M, Costa F, Baldari CT, Quazi AS, et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in *Helicobacter pylori*--related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology.* 1999 Nov;117(5):1105-12.
- 11 Craig VJ, Cogliatti SB, Arnold I, Gerke C, Balandat JE, Wündisch T, et al. B-cell receptor signaling and CD40 ligand-independent T cell help cooperate in *Helicobacter*-induced MALT lymphomagenesis. *Leukemia.* 2010 Jun;24(6):1186-96.
- 12 Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, Geboes K, Tousseyn T. Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;7(6):336-46.
- 13 Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1993 Sep 4;342(8871):575-7.
- 14 Liu H, Ruskon-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, Ye H, Molina T, Bouhnik Y, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet.* 2001 Jan 6;357(9249):39-40.
- 15 Bacon CM, Du MQ, Dogan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: apractical guide for pathologists. *J Clin Pathol.* 2007 Apr;60(4):361-72.

- 16 Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, Brousse N, Fléjou JF, Dordonne K, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2003 Nov;52(11):1656.
- 17 Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, Motta T, Pedrinis E, Pileri SA, et al. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. *Br J Haematol*. 2013 Jan;160(1):47-52
- 18 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.
- 19 Burke JS. Lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: a review and pragmatic guide to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Oct;135(10):1283-97.
- 20 Pereira MI, Medeiros JA. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 21;20(3):684-98.
- 21 Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet*. 1995 Jun 24;345(8965):1591-4.
- 22 Thiede C, Wundisch T, Neubauer B, Alpen B, Morgner A, Ritter M, 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*. 2000;156:125-33.
- 23 Sugizaki K, Tari A, Kitadai Y, Oda I, Nakamura S, Yoshino T, et al. Anti-*Helicobacter pylori* therapy in localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a prospective, nationwide, multicenter study in Japan. *Helicobacter*. 2018 Apr; 23(2):e12474.

- 24 Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi144-8.
- 25 Fischbach W, Dorlöchter C. Patients with gastric MALT lymphoma revealing persisting endoscopic abnormalities after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be safely managed by a watch-and-wait strategy. *Z Gastroenterol.* 2019 May; 57(5):593-9.
- 26 Montalban C, Santón A, Redondo C, García-Cosío M, Boixeda D, Vazquez-Sequeiros E, et al. Long-term persistence of molecular disease after histological remission in low-grade gastric MALT lymphoma treated with *H. pylori* eradication. Lack of association with translocation t(11;18): a 10-year updated follow-up of a prospective study. *Ann Oncol.* 2005 Sep; 16(9):1539-44.
- 27 Santón A, García-Cosío M, Bellosillo B, Rodríguez P, Cristóbal E, Serrano S, et al. Persistent monoclonality after histological remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with chemotherapy and/or surgery: influence of t(11;18)(q21;q21). *Leuk Lymphoma.* 2008 Aug; 49(8):1516-22.
- 28 Sorrentino D, Ferraccioli GF, DeVita S, Avellini C, Beltrami CA, Labombarda A, et al. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut.* 1996 Jun; 38(6):837-40.
- 29 El-Zimaity HM, Wotherspoon A, de Jong D; Houston MALT lymphoma workshop. Interobserver variation in the histopathological assessment of malt/malt lymphoma: towards a consensus. *Blood Cells Mol Dis.* 2005 Jan-Feb; 34(1):6-16.
- 30 O'Leary S, Lund M, Ytre-Hauge TJ, Holm SR, Naess K, Dalland LN, et al. Pitfalls in the use of kappa when interpreting agreement between multiple raters in reliability studies. *Physiotherapy.* 2014 Mar;100(1):27-35.
- 31 Hermansson LM, Bodin L, Eliasson AC. Intra- and inter-rater reliability of the assessment of capacity for myoelectric control. *J Rehabil Med.* 2006 Mar; 38(2):118-23.

- 32 Chen S, Tao J, Tao Q, Fang Y, Zhou X, Chen H, et al. Rater experience influences reliability and validity of the Brief International Classification of Functioning, Disability, and Health Core Set for Stroke. *J Rehabil Med*. 2016 Mar;48(3):265-72.

Anexo 1 - Tabulação cruzada entre concordância para o parâmetro linfático linfoide e concordância do escore GELA (percentual)

Contagem		concordancia_Gela_percentual												Total
		100% - 0	100% - 1	100% - 2	100% - 3	50% - 0 e 1	50% - 0 e 2	50% - 1 e 2	50% - 3 e 2	75% - 0 e 25% - 1	75% - 1 e 25% - 0	75% - 2 e 25% - 1	75% - 3 e 25% - 2	
concordancia	100% - 1	23	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	25
a_inf_inf	100% - 2	0	1	0	0	2	0	0	0	3	5	0	0	11
	100% - 4	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	3	8
	50% - 1 e 2	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6
	50% - 3 e 4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	75% - 1 e 25% - 2	3	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	0	17
	75% - 2 e 25% - 1	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	4
	75% - 2 e 25% - 4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	50% - 2 e 25% - 3 e 25% 4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	50% - 3 e 25% - 1 e 25% 2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	50% - 3 e 25% - 2 e 25% 4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
Total		26	1	1	4	4	1	3	1	27	5	1	3	77

Observações:

a) GELA 0: Resposta completa; GELA 1: Provável Doença Residual Mínima; GELA2: Doença Residual em Resposta; Gela 3: Doença Sem Alterações

b) Infiltrado linfóide (InfLinf): InfLinf 1: Ausente ou plasmócitos e linfócitos isolados na lâmina própria; InfLinf2: Agregados de células linfoides ou nódulos linfoides na lâmina própria/muscular da mucosa e/ou s submucosa; InfLinf3: Infiltrado linfoide denso, difuso ou nodular, entre as glândulas na lâmina própria; InfLinf4: Infiltrado linfoide denso, difuso ou nodular, na lâmina própria.

Anexo 2 - Tabulação cruzada entre concordância para o parâmetro lesões linfoepiteliais e concordância do escore GELA (percentual)

Contagem		concordancia_Gela_percentual												Total
		100% - 0	100% - 1	100% - 2	100% - 3	50% - 0 e 1	50% - 0 e 2	50% - 1 e 2	50% - 3 e 2	75% - 0 e 25% - 1	75% - 1 e 25% - 0	75% - 2 e 25% - 1	75% - 3 e 25% - 2	
concordancia_lesoes_linfo	100% - 0	23	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	32
	100% - 2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	50% - 0 e 1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	2
	50% - 0 e 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	50% - 1 e 2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	75% - 0 e 25% - 1	3	1	0	0	4	0	0	0	18	4	0	0	30
	75% - 1 e 25% - 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	75% - 2 e 25% - 1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	50% - 0 e 25% - 1 e 25% 2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
	50% - 1 e 25% - 0 e 25% 2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	50% - 2 e 25% - 0 e 25% 1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Total		26	1	1	4	4	1	3	1	27	5	1	3	77

Observações:

a) GELA 0: Resposta completa; GELA 1: Provável Doença Residual Mínima; GELA2: Doença Residual em Resposta; Gela 3: Doença Sem Alterações

b) Lesões linfoepiteliais (Lesões Linfo): Lesões Linfo 0: Ausente; Lesões Linfo 1: Lesões linfoepiteliais focais ou ausentes; Lesões Linfo 2: Presente (embora possa estar ausente).

Anexo 3 - Tabulação cruzada entre concordância para o parâmetro alterações estromais e concordância do escore GELA (percentual)

Contagem		concordancia_Gela_percentual												Total
		100% - 0	100% - 1	100% - 2	100% - 3	50% - 0 e 1	50% - 0 e 2	50% - 1 e 2	50% - 3 e 2	75% - 0 e 25% - 1	75% - 1 e 25% - 0	75% - 2 e 25% - 1	75% - 3 e 25% - 2	
concordancia_estromais	100% - 0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	100% - 1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	100% - 2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	100% - 3	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
	50% - 0 e 1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	50% - 1 e 2	3	1	0	0	1	0	1	0	3	2	0	0	11
	50% - 3 e 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	75% - 0 e 25% - 1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	75% - 0 e 25% - 2	3	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	7
	75% - 1 e 25% - 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	75% - 1 e 25% - 2	1	0	0	0	2	0	1	0	7	0	1	0	12
	75% - 3 e 25% - 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	50% - 0 e 25% - 1 e 25% - 2	8	0	0	0	1	0	0	0	5	1	0	0	15
	50% - 0 e 25% - 1 e 25% - 3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	50% - 1 e 25% - 0 e 25% - 2	3	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	8
	50% - 2 e 25% - 0 e 25% - 1	2	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	5
	50% - 2 e 25% - 1 e 25% - 3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	50% - 3 e 25% - 1 e 25% - 2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	Total	26	1	1	4	4	1	3	1	27	5	1	3	77

O bse nações:

a) GELA 0: Resposta completa; GELA 1: Provável Doença Residual Mínima; GELA 2: Doença Residual em Resposta; Gela 3: Doença Sem Alterações

b) Alterações estromais (Estromais): Estromais 0: Normal; Estromais 1: Rarefação ("empty lamina propria") e/o u fibrose; Estromais 2: Rarefação focal ("focal empty lamina propria") e/o u fibrose; Estromais 3: Sem alterações.