

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia

Juan Manuel Arteaga Legarrea

**ESTUDO CLINICOPATOLÓGICO, IMUNOFENOTÍPICO E GENÉTICO
DO LINFOMA MALT DE CAVIDADE ORAL**

Belo Horizonte
2025

Juan Manuel Arteaga Legarrea

**ESTUDO CLINICOPATOLÓGICO, IMUNOFENOTÍPICO E GENÉTICO
DO LINFOMA MALT DE CAVIDADE ORAL**

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia – área de concentração em Patologia Bucal.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Paiva Fonseca

Belo Horizonte
2025

Ficha Catalográfica

L497e Legarrea, Juan Manuel Arteaga.
2025 Estudo clinicopatológico, imunofenotípico e genético do
T linfoma MALT de cavidade oral / Juan Manuel Arteaga
Legarrea. -- 2025.

46 f. : il.

Orientador: Felipe Paiva Fonseca.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Linfoma. 2. Linfoma de zona marginal tipo células B. 3. Boca. 4. Linfoma não-Hodgkin. I. Fonseca, Felipe Paiva. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ESTUDO CLINICOPATOLÓGICO, IMUNOFENOTÍPICO E GENÉTICO DO LINFOMA MALT DE CAVIDADE ORAL

JUAN MANUEL ARTEAGA LEGARREA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, área de concentração PATOLOGIA BUCAL.

Aprovada em 29 de abril de 2025, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Felipe Paiva Fonseca - Orientador
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof. Ricardo Alves Mesquita
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof. Fabio Ramôa Pires
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Belo Horizonte, 29 de abril de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Fabio Ramoa Pires, Usuário Externo**, em 29/04/2025, às 16:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Felipe Paiva Fonseca, Professor do Magistério Superior**, em 30/04/2025, às 08:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Alves de Mesquita, Professor do Magistério Superior**, em 30/04/2025, às 10:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4108700** e o código CRC **D99FB5F2**.

Dedico este trabalho aos meus pais, Juan Manuel e María Elena, cujo árduo trabalho me permitiu alcançar meus sonhos pessoais e profissionais. A José Luis e Maria Elena, meus companheiros de toda a vida. Da mesma forma, dedico este trabalho à minha querida avó Nena, que sempre me apoiou, mas não conseguiu me ver alcançar minhas metas acadêmicas.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

À Universidade Federal de Minas Gerais, na pessoa da Magnífica Reitora, Prof.^a Dr.^a Sandra Regina Goulart Almeida.

À Faculdade de Odontologia, na pessoa dos diretores Profs. Drs. João Batista Novaes e Patricia Valente Araujo.

Ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia, na pessoa do Prof. Dr. Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu e Prof. Dr. Felipe Paiva Fonseca, coordenadores gerais da Pós-Graduação.

À Victor Felipe Alves, pelo imenso apoio que me deu desde o processo para obter meu visto e até o dia de hoje.

Às coordenadoras da área de concentração em Patologia Bucal da Pós-Graduação em Odontologia, Prof.^a Dr.^a Patrícia Carlos Caldeira e Prof.^a Dr.^a Sílvia Ferreira de Sousa.

Ao meu orientador, o Prof. Felipe Paiva Fonseca, gostaria de expressar minha profunda gratidão por ter transformado minha vida, abrindo-me as portas deste maravilhoso país que é o Brasil, pela sua amizade e pela confiança para trabalharmos juntos. Da mesma forma, gostaria de agradecer imensamente por todas as oportunidades acadêmicas que me proporcionou. Com certeza, este é o início de muitos projetos juntos.

Ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Odontologia das áreas de concentração em Estomatologia e Patologia Bucal: Maria Cassia Ferreira de Aguiar, Patrícia Carlos Caldeira, Ricardo Alves de Mesquita, Ricardo Santiago Gomez, Sílvia Ferreira de Sousa e Tarcília Aparecida Silva. Não tenho palavras para expressar minha gratidão por ter me acolhido na minha chegada ao país e por estar sempre dispostos a compartilhar seus conhecimentos comigo.

A todos os meus colegas, tanto da minha turma quanto dos demais laboratórios, obrigado por cada palavra em português que me ensinaram, por me fazerem sentir em casa, por cada risada, por cada xícara de café que compartilharam comigo. Cada um de vocês tem um lugar especial no meu coração: Maria Sissa Pereira Sant'Ana, Gabriela Ribeiro de Araújo, Nathália Rodrigues Gomes, Natália

Santos Barcelos, Adriana Aparecida Silvada Costa, Thalita Soares Tavares, Rubens Signoretti Oliveira Silva, Nayara Conceição Marcos Santana, Paula Alves da Silva Rocha, Leni Verônica Oliveira, Ana Cristina Tetzner, Fernanda Luiza Araújo, Daniel Nobre, Bethania Lara, Laura Jerônimo, Victor Zanetti e Lucas Polti. Aos técnicos do Laboratório de Patologia Bucocomaxilofacial da FAO-UFMG, Daniella Rocha Kem, Domenico Romano Romani e Mara Quintela Maia pela amizade.

Às minhas sobrinhas, Grecia e Italia, que tenho sentido saudades a cada minuto que estou longe delas.

À minha namorada, Ana Cristina Tetzner, minha companheira de pós-graduação e de vida, obrigado por tornar este país e a pós-graduação ainda mais maravilhosos.

A minha amiga, Cecilia Mercedes Violante, agradeço pelo seu apoio inestimável e amizade ao longo dos anos, por mais cafés e cafés da manhã juntos.

Ao Prof. Dr. Bruno Augusto Benevenuto de Andrade, por seu apoio e amizade, sem dúvida, é uma das melhores pessoas que conheci neste país.

Aos meus “reales” Alfredo Reyna e Andrea García, meus amigos e confidentes desde a graduação, que me acompanharam mesmo estando à distância, seu apoio foi inestimável.

Aos meus amigos e colegas patologistas, Roberto Onner Cruz Tapia e Kelly Sosa Aceves, obrigado por cada consulta de caso, cada lâmina compartilhada, cada conselho, por tudo de bom e de difícil que vivemos desde a residência. Isso é apenas o começo. Obrigado pelo apoio.

Ao meu professor Ricardo Martinez Pedraza, por sempre apoiar minha formação como patologista e me incentivar a continuar meu caminho nesta bela área.

“Caminante, son tus huellas el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.
Caminante no hay camino
sino estelas en la mar.”

Antonio Machado

RESUMO

Linfomas são neoplasias malignas sólidas que se desenvolvem a partir de células da linhagem linfocitária. A apresentação de linfomas na cavidade oral é incomum e, geralmente, consiste em linfomas não-Hodgkin (LNH) de origem em células B maduras, representando cerca de 3% de todos os linfomas extranodais. O linfoma da zona marginal do tecido linfoide associado a mucosa, também conhecido como linfoma MALT, é uma neoplasia maligna de baixo grau que se origina a partir de linfócitos B localizados na zona marginal de folículos linfoides secundários, sendo o quarto tipo mais comum de LNH na região orofaríngea. Suas características morfológicas e imuno-histoquímicas são, por vezes, inespecíficas e podem se sobrepor a outras entidades, tornando o diagnóstico do linfoma MALT um grande desafio e exigindo a realização de estudos genéticos para sua confirmação. Este trabalho tem como objetivo investigar as características clínicas, histopatológicas, imuno-histoquímicas e moleculares de uma série de casos de linfoma MALT na cavidade oral. Foi realizado um estudo transversal observacional de uma amostra de conveniência de linfoma MALT na cavidade oral, coletados do arquivo do laboratório de Patologia Oral e Maxilofacial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FAO-UFMG) e casos recebidos a partir de outros centros para interconsulta diagnóstica. Foram realizadas reações de imuno-histoquímica para determinar a linhagem de células B, e o índice de proliferação foi avaliado por meio do marcador Ki-67, além de marcadores adicionais para excluir outros tipos de linfomas ou processos linfoides reativos. Em cinco casos, foi realizada hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) para investigar a possível presença da translocação do gene *MALT1*, e os dados clínicos e de seguimento dos pacientes foram coletados das suas fichas de solicitação de exame histopatológico. Foram recuperados 11 casos, compreendendo três mulheres e quatro homens. Os casos apresentaram uma ampla faixa etária de 35 a 75 anos, com média de 58 anos, envolvendo o palato duro (3 casos), palato mole (2 casos) e assoalho da boca (3 casos). Histopatologicamente, todos os casos demonstraram uma proliferação difusa de células neoplásicas de tamanho pequeno a médio que infiltravam as estruturas normais adjacentes. Todos os tumores demonstraram predominância de células positivas para CD20, mas com um grande número de linfócitos T reativos positivos para CD3. A expressão de Bcl2 foi positiva em todos os casos e negativa para CD5, Bcl6 e CD10, com um índice de proliferação Ki67 baixo. Cinco casos foram investigados quanto à translocação genética no gene *MALT1*, e todos resultaram negativos. Dos 11 casos coletados, todos foram submetidos à cirurgia como tratamento. Desta forma, podemos concluir que o linfoma MALT oral é uma neoplasia indolente cujo diagnóstico histopatológico é bastante desafiador e a translocação no gene *MALT1* não esteve presente na amostra avaliada.

Palavras-chave: linfoma; linfoma MALT; cavidade oral; linfoma extranodal; linfoma não-Hodgkin.

ABSTRACT

Clinicopathological, immunophenotypic, and genetic study of oral cavity MALT lymphoma.

Lymphomas are solid malignant neoplasms that develop from lymphocytic lineage cells. The presentation of lymphomas in the oral cavity is uncommon and generally consists of non-Hodgkin lymphomas (NHL) of mature B-cell origin, representing about 3% of all extranodal lymphomas. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, also known as MALT lymphoma, is a low-grade malignant neoplasm that originates from B lymphocytes located in the marginal zone of secondary lymphoid follicles, being the fourth most common type of NHL in the oropharyngeal region. Its morphological and immunohistochemical characteristics are sometimes nonspecific and may overlap with other entities, making the diagnosis of MALT lymphoma a significant challenge and requiring genetic studies for confirmation. This study aims to investigate in detail the clinical, histopathological, immunohistochemical, and molecular characteristics of a series of MALT lymphoma cases in the oral cavity. A cross-sectional observational study was conducted on a convenience sample of 11 cases of MALT lymphoma in the oral cavity, collected from the archives of the Oral and Maxillofacial Pathology Laboratory of the School of Dentistry at the Federal University of Minas Gerais (FAO-UFG) and from cases received from other diagnostic centers for diagnostic consultation. Immunohistochemical reactions were performed to determine the B-cell lineage, and the proliferation index was evaluated using the Ki-67 marker, along with additional markers to exclude other types of lymphomas or reactive lymphoid processes. In five cases, fluorescence in situ hybridization (FISH) was performed to investigate the presence of MALT1 gene translocation, and the clinical and follow-up data of the patients were collected from their histopathological examination request forms. A total of 11 cases were retrieved, comprising three females and four males. Cases presented a wide age range of 35 to 75 years, with a mean of 58 years, involving the hard palate (3 cases), soft palate (2 cases), and floor of the mouth (3 cases). Histopathologically, all cases demonstrated a diffuse proliferation of small to medium-sized neoplastic cells that infiltrated normal structures. All tumors demonstrated a predominance of CD20-positive cells, but with a large number of CD3-positive reactive T lymphocytes. The expression of Bcl2 was positive in all cases and negative for CD5, Bcl6, and CD10, with a low Ki-67 proliferation index. Five cases were investigated for genetic translocation in the MALT1 gene, all of which were negative. Of the 11 collected cases, all underwent surgery as treatment. Thus, we can conclude that oral MALT lymphoma is an indolent neoplasm whose histopathological diagnosis is quite challenging, and the MALT1 gene translocation was not present in the evaluated sample.

Keywords: lymphoma; MALT lymphoma; oral cavity; extranodal lymphoma; non-Hodgkin lymphoma.

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	10
1.1 Linfoma não-Hodgkin.....	10
1.2 Linfomas da cavidade oral.....	10
1.3 Linfoma da zona marginal.....	11
1.4 Linfoma MALT na cavidade oral.....	13
2 OBJETIVO GERAL	15
2.1 Objetivos específicos	15
3 METODOLOGIA EXPANDIDA	16
3.1 Desenho de estudo.....	16
3.2 Estudo clinicopatológico	16
3.3 Imunoistoquímica	16
3.4 Hibridização <i>in-situ</i> por fluorescência (FISH).....	18
4 ARTIGO	20
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS	38
ANEXO A – Aprovação do comitê de ética em pesquisa	40
ANEXO B – Comprovante de submissão de artigo à revista	46

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Linfomas são neoplasias malignas que se desenvolvem a partir de células da linhagem linfocitária. Classicamente, os linfomas são divididos em dois tipos, linfomas de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin, cada um com diferentes características clínicas, histológicas e prognósticas (Sorentino, 2022).

1.1 Linfomas não-Hodgkin

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) correspondem a um grupo heterogêneo de neoplasias linfoproliferativas que acometem preferencialmente os linfonodos, mas que podem afetar estruturas extranodais em mais de 40% dos pacientes. O subtipo mais comum de LNH é o linfoma difuso de grandes células B sem outra especificação que corresponde a mais de 30% de todos os casos, seguido do linfoma folicular (20% dos casos), e dos linfomas de células do manto e da zona marginal. A etiologia dos diferentes subtipos de LNH é complexa e de difícil compreensão, havendo entidades fortemente associadas a fatores como imunossupressão, infecção por Vírus de Epstein-Barr (EBV), Vírus Herpes Humano 8 (HHV8) e distúrbios autoimunes como doença de Sjögren (Parihar, 2020).

Na região de cabeça e pescoço os LNH acometem mais comumente os linfonodos cervicais, enquanto lesões extranodais apresentando-se principalmente localizadas na região do anel de Waldeyer, além de também poderem ser diagnosticados na cavidade oral, glândulas salivares, laringe, cavidade nasal e seios paranasais.

1.2 Linfomas da cavidade oral

A apresentação de linfomas primários da cavidade oral é incomum e consiste fundamentalmente de LNH de origem de células B e esses casos representam cerca de 3% de todos os linfomas extranodais. Os tipos mais comuns de LNH na cavidade oral são o linfoma difuso de grandes células B sem outra especificação, o plasmocitoma/mieloma múltiplo, o linfoma da zona marginal do tecido linfoide associado a mucosa (linfoma MALT) e o linfoma de Burkitt.

A localização mais comum de linfomas na cavidade oral é o palato, provavelmente devido à sua proximidade com o anel de Waldeyer, seguido pela maxila e mandíbula. No entanto, os LNH podem aparecer em qualquer local. Os linfomas na cavidade oral apresentam uma ampla faixa etária, de 2 a 92 anos, e afetam homens e mulheres igualmente, na proporção de 1:1 (Almeida, 2021).

O prognóstico dos linfomas orais varia dependendo dos fatores clínicos e do estágio, assim como da sua provável associação com infecções como HIV e vírus Epstein-Barr, e sobretudo, do subtipo de linfoma. A sobrevida dos pacientes afetados na cavidade oral é em média de aproximadamente 60% em 2 anos e 45% em 5 anos. Em estágios clínicos avançados (III ou IV), a taxa de sobrevida é menor, com 38% em 2 anos e 26% em 5 anos. Pacientes com HIV apresentam o pior prognóstico, com 25% de sobrevida em 2 anos (Guevara-Canales, 2013). Vale ressaltar, entretanto, que estas taxas de sobrevivência dependem fundamentalmente do subtipo de LNH investigado.

1.3 Linfoma de zona marginal

Segundo a classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde, o grupo de linfomas da zona marginal inclui o linfoma da zona marginal associado ao tecido linfoide associado a mucosa (Linfoma MALT), o linfoma da zona marginal primário do baço, o linfoma da zona marginal nodal, o linfoma da zona marginal pediátrico e o linfoma da zona marginal cutâneo primário (Alaggio, 2022). Os linfomas da zona marginal compreendem aproximadamente 5-15% de todos os LNH, sendo que os linfomas MALT representam dois terços de todos os casos e podem ocorrer em virtualmente qualquer sítio anatômico, sendo o estômago o local mais comum, seguido pela região dos olhos, pulmões e glândulas salivares. Dependendo da localização primária da doença, o linfoma MALT tem sido associado a diferentes agentes infecciosos como *Helicobacter pylori* (estômago), *Chlamydia psittaci* (região dos olhos), *Borrelia burgdorferi* (pele), *Campylobacter jejuni* (intestino) e *hepatite C* em quase todos os linfomas da zona marginal, sugerindo que estes agentes poderiam desempenhar algum papel na etiologia da doença, sendo esta possibilidade fortalecida pelo fato de que alguns Linfomas MALT podem ser mais eficientemente tratados quando da remoção dos agentes infecciosos, em especial no contexto do Linfoma MALT gástrico associado ao *Helicobacter pylori* (Jaffe, 2024).

Importante destacar ainda, que muitos casos de linfoma MALT estão fortemente associados a doenças autoimunes, como a doença de Sjögren e a tireoidite autoimune de Hashimoto, que aumentam significativamente o risco de desenvolvimento de linfomas MALT em glândulas salivares e na tireoide, respectivamente (Fretes, 2024).

Clinicamente, os sinais e sintomas variam conforme o local de acometimento, usualmente exibindo aumento de volume assintomático e longo tempo de evolução, sendo que o prognóstico dos pacientes afetados em geral é excelente (Lee, 2010). A maioria dos estudos que avaliam os aspectos clinicopatológicos do linfoma MALT demonstram taxas de sobrevida após 5 anos de acompanhamento superiores a 90% - 95%, enquanto a taxa de sobrevida após 10 anos é de cerca 75% - 80%. Recidivas locais e disseminações podem ocorrer mesmo após esquema terapêutico bem-sucedido e podem se apresentar após décadas do término do tratamento, o que exige a manutenção de um cuidadoso seguimento a longo prazo.

Além disto, o risco de transformação de alto grau do linfoma MALT, mais comumente na forma de um linfoma difuso de grandes células B é bem reconhecido e pode ocorrer durante o seguimento clínico dos pacientes, o que afeta de forma bastante negativa as taxas de sobrevivência e o prognóstico destes indivíduos (Qi, 2023).

1.4 Linfoma MALT na cavidade oral

No contexto da cavidade oral, o linfoma MALT representa o quarto tipo mais comum de LNH, correspondendo a cerca de 3,5% de todos os casos, além de estar fortemente associado as glândulas salivares maiores adjacentes. Entretanto, a ocorrência de linfoma MALT em boca ainda sim é considerada extremamente baixa, com poucos casos sendo relatados de forma detalhada na literatura ou fazendo parte de grandes séries de casos em região de cabeça e pescoço, e apenas algumas poucas series de casos atualmente disponíveis (Michaelson, 2021; Wagner, 2020; Yamagata, 2008; Zotti, 2020). Os pacientes acometidos apresentam uma faixa etária que varia desde os 13 aos 83 anos de idade, com uma média de 50 anos. Uma maior predominância por pacientes do sexo feminino pode ser observada, com uma relação M:H na proporção de 2:1 (Kaur, 2022).

Clinicamente, o palato é a localização intraoral mais afetada pelo linfoma MALT, seguido da mucosa jugal, e lábios. Nestes casos, os pacientes acometidos geralmente apresentam um aumento de volume nodular de diferentes tamanhos, com bordas bem

definidas e superfície lisa (Kaur, 2022). Ulcerações podem ocorrer, mas são incomuns, e a coloração varia do aspecto usual da mucosa a uma coloração vermelho escura. A presença de telangiectasias superficiais também é descrita com frequência e a maioria dos casos é assintomático, sendo a dor relatada apenas em raros casos (Wagner, 2020) (Yonal, 2016).

Microscopicamente, o Linfoma MALT é caracterizado pela proliferação de células neoplásicas de tamanho pequeno a mediano, semelhantes a centroblastos, apresentando núcleo oval irregular com cromatina dispersa e nucléolo inconspícuo (Jaffe, 2024). Três ou mais agregados de células da zona marginal podem infiltrar estruturas epiteliais glandulares adjacentes resultando em lesões linfoepiteliais, achado este considerado comum em Linfomas MALT; entretanto, estas estruturas não são patognomônicas para o linfoma MALT uma vez que também são descritas em processos reativos como a sialoadenite linfoepitelial, contribuindo para tornar o diagnóstico microscópico destas entidades um verdadeiro desafio. Importante destacar ainda que o linfoma MALT pode apresentar raramente deposição de material amiloide e usualmente exibe grande número de plasmócitos, eventualmente podendo mimetizar plasmocitomas extramedulares (Wagner, 2020).

O padrão imunofenotípico do linfoma MALT não é específico, sendo positivo para marcadores de células B maduras como CD20, CD19, CD22, CD79a e PAX5; entretanto, esta neoplasia usualmente exibe um grande componente de células T reativas evidenciadas pela expressão de CD3 (Boyd, 2012). Seu componente plasmocitário pode ser verificado com reações para MUM-1 ou CD138 (Wang, 2017). Marcadores de centro germinativo como CD10 e BCL6 são tipicamente negativos, enquanto a expressão de Bcl2 revela-se forte e difusa na maioria dos casos (Pina-Oviedo, 2023).

O uso de citoqueratinas pode ajudar a demonstrar a presença de lesões linfoepiteliais, e a ocorrência de monoclonalidade de cadeias leves (kappa ou lambda) pode contribuir para distinguir o Linfoma MALT de um processo reativo (Rodríguez-Sevilla, 2021). O perfil de monoclonalidade da doença assim como a ocorrência de rearranjos do gene IGH também podem ser estabelecidos por meio de ensaios de PCR (Izumi, 2020).

Estudos moleculares recentes têm demonstrado a ocorrência de diferentes translocações cromossômicas dependendo da localização anatômica do linfoma da zona marginal. A translocação mais comum em Linfoma MALT é a t(11;18) (q21;q21), que envolve os genes *BIRC3* e *MALT1* gerando um produto de fusão funcional reativo (Rodríguez-Sevilla, 2021). Tal translocação está associada a uma baixa porcentagem de transformação para um tumor de alto grau, da mesma forma associada a lesões

em estágio avançado e com falta de resposta à erradicação de *H. pylori*. Outras translocações comumente relatadas na literatura são t (14; 18) (q32;q21) e t(1;14)(q22;q32), que envolvem os genes *BCL10* e *MALT1*, respectivamente (Izumi, 2020; Wagner, 2021). Entretanto, o perfil de ocorrência de translocações em casos de linfoma MALT diagnosticados em cavidade oral ainda não foi investigado e permanece desconhecido.

O Linfoma MALT é considerado uma neoplasia de baixo grau, baixo índice de recidivas e de transformação para alto-grau. Desta forma, diferentes abordagens terapêuticas podem ser utilizadas incluindo a erradicação de *H. pylori* em casos afetando o trato gastrointestinal, a remoção cirúrgica e diferentes esquemas de quimioterapia (Bertoni, 2020). O seguimento clínico é fundamental e a sobrevida dos pacientes afetados após 5 anos de acompanhamento pode chegar à 95%, sendo, entretanto, significativamente diminuído em casos com transformações para alto grau.

2 OBJETIVO GERAL

Determinar as características clínicas, microscópicas e genéticas do linfoma MALT de cavidade oral.

2.1 Objetivos específicos

1. Investigar os aspectos clínicos e microscópicos do linfoma MALT oral;
2. Avaliar as características imunoistoquímicas do linfoma MALT oral;
3. Determinar a frequência de ocorrência da translocação no gene *MALT1* em linfoma MALT oral.

3 METODOLOGIA EXPANDIDA

3.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo transversal observacional de uma amostra de conveniência de linfoma MALT de cavidade oral.

3.2 Estudo clínico-patológico

No período de tempo avaliado de 2004 a 2024, 11 casos de linfoma MALT de cavidade oral foram coletados, sendo seis casos oriundos do arquivo do laboratório de Patologia Oral e maxilofacial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FAO-UFMG) e cinco casos recebidos externamente a partir de outros centros diagnósticos para interconsultas, mas que depois passaram a fazer parte dos arquivos do laboratório supracitado.

Dados demográficos dos pacientes (sexo, idade, cor de pele) e características clinicopatológicas das lesões (lesão fundamental, tempo de evolução, cor, tamanho, sintomatologia e características microscópicas principais) foram coletadas dos formulários de requerimento de exames histopatológicos e prontuários médicos. Os cortes histológicos corados em hematoxilina e eosina (H&E) de cada caso foram revisados por dois patologistas orais para confirmação do diagnóstico e descrição microscópica.

3.3 Imunoistoquímica

O perfil imunofenotípico dos casos incluídos neste estudo foi estabelecido por meio de reações de imunoistoquímica utilizando os seguintes anticorpos primários: CD20 (linfócitos B) (Dako Cytomation, código M0755, clone L26, 1:200, ácido cítrico pH 6,0), CD3 (linfócitos T) (Dako Cytomation, código M7254, clone F7.2.38, 1:200, TRIS- EDTA pH 9,0), CD5 (linfócitos T e B neoplásicos) (Dako Cytomation, código M3641, clone 4C7, 1:50, ácido cítrico pH 6,0), CD10 (Dako, Santa Clara, CA, USA, 1:500 EDTA), BCL-2 (1:80, Invitrogen, Paisley/UK), BCL-6 (M7211;Agilent/Dako 1:100) e ki-67 (Dako, Carpinteria, CA, USA MIB-1 1:100 EDTA/TRIS pH 9,0), assim como kappa (Dako, Santa Clara, CA, USA, 1:100 EDTA) e lambda (Dako, Santa Clara, CA, USA, 1:100 EDTA) para estabelecer a monoclonalidade ou policlonalidade

das células neoplásicas. As reações de imunohistoquímica foram realizadas no Laboratório de Patologia Experimental I da Faculdade de Odontologia da UFMG seguindo o protocolo já padronizado do laboratório e do fabricante.

- Cortes histológicos de 3µm de espessura foram acomodados em lâminas gelatinizadas para imunohistoquímica.
- Desparafinização com xilol (*overnight*), seguido de imersão em xilol por 15 minutos. Em sequência, foram imersas em álcool duas vezes, durante 5 minutos. Seguido de álcool 95% e 80%, por 5 minutos cada; e hidratação com 5 banhos em água destilada;
- Para a recuperação antigênica, as lâminas foram colocadas dentro da solução de recuperação (com o tampão de acordo com cada anticorpo, especificado anteriormente), em uma panela de pressão, por 30 minutos. As lâminas foram retiradas da panela e aguardou-se o resfriamento por 20 minutos em temperatura ambiente;
- Procedeu-se a lavagem das lâminas com 5 banhos em água destilada;
- Em seguida, realizou-se o bloqueio da peroxidase endógena mediante a incubação dos cortes teciduais por 15 minutos com peróxido de hidrogênio (H₂O₂);
- Em seguida, as lâminas foram lavadas com 3 banhos do tampão de lavagem, durante 5 minutos em cada banho;
- Os anticorpos primários foram diluídos (nas especificações descritas anteriormente) com o diluente Dako e, em seguida, os cortes teciduais com os anticorpos foram incubados em câmara úmida por 1 hora em temperatura ambiente;
- As lâminas foram desincubadas e lavadas com 3 banhos de tampão de lavagem, por 5 minutos cada;
- Em seguida, aplicou-se a solução de Linker (todos os anticorpos foram do tipo *mouse*) nos cortes teciduais, que foram incubados por 30 minutos;
- As lâminas foram desincubadas e lavadas em tampão de lavagem, com 3 banhos de 5 minutos cada;
- Foi realizada a incubação com polímero por 30 minutos;
- As lâminas foram desincubadas e lavadas com 3 banhos de tampão de lavagem, por 5 minutos cada;
- Para a coloração com o cromógeno diaminobenzidina (DAB), aplicou-se 1 gota de cromógeno para 1mL de substrato. O DAB foi aplicado nas lâminas e aguardou-se 2 minutos e 30 segundos. Em sequência, as lâminas foram 5 vezes lavadas em água destilada;

- Realizou-se a contra-coloração com hematoxilina por 2 minutos;
- As lâminas foram lavadas de 8 a 10 vezes em água corrente;
- Realizou-se a desidratação e diafanização, nesta sequência: as lâminas foram imersas em álcool 70% durante 5 minutos; seguido de álcool 90% (5 minutos); imersão em álcool absoluto 3 vezes, por 2 minutos, 5 minutos e 10 minutos cada; imersão em xilol por 5 minutos e, em sequência, imersão em xilol por 10 minutos;
- Montagem das lâminas e lamínulas.

A imunoexpressão dos marcadores alvo foi avaliada por dois examinadores concomitantemente. A lâmina inteira foi avaliada sob uma ampliação de 40x, 100x, 200x e 400x, e a imunoexpressão das células foi classificada descritivamente como positiva ou negativa.

3.4 Hibridização *in-situ* por fluorescência (FISH)

As reações de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) para a detecção da sonda de translocação para o gene *MALT-1*, foram realizadas no Laboratório de Patologia Experimental II da Faculdade de Odontologia da UFMG seguindo o protocolo já padronizado no laboratório e recomendado pelo fabricante:

- Cortes histológicos de 4µm de espessura foram acomodados em lâminas com carga.
- As secções de tecido foram desparafinizadas em dois banhos sequenciais de xilol à temperatura ambiente por 10 minutos cada;
- Seguidos por reidratação em uma série de etanol em concentrações decrescentes (100%-70%).
- A recuperação de epítomos induzida por calor foi realizada incubando-se as lâminas em um frasco de porcelana pré-aquecido contendo 250 mL de solução de pre-tratamento a 95–100°C por 15 minutos.
- Após o resfriamento, as lâminas foram lavadas duas vezes em água destilada à temperatura ambiente.
- A digestão enzimática foi realizada utilizando pepsina pré-aquecida à temperatura ambiente, garantindo sua homogeneização antes do uso.

- As lâminas foram incubadas em condições controladas a 37°C durante 30 minutos, seguidas de uma lavagem pós-digestão em PBS.
- A hibridização foi realizada em câmara escura, aplicando-se a sonda de FISH e cobrindo a amostra com lamínula. As amostras foram desnaturadas a 80°C por 10 minutos e, em seguida, hibridizadas durante a noite em uma câmara umidificada a 37°C.
- As lavagens pós-hibridização foram realizadas em condições de pouca luz, incluindo uma incubação inicial em tampão SSC 0,4× a 72°C por 2 minutos, seguida por uma segunda lavagem em SSC 2× com 0,05% de Tween 20 à temperatura ambiente por 30 segundos.
- As lâminas foram então coradas com o meio de montagem antidesbotamento VECTASHIELD com DAPI (Vector Laboratories, Newark, CA, EUA).
- As lamínulas foram cuidadosamente colocadas sobre as lâminas, e os sinais de fluorescência foram analisados utilizando um microscópio de fluorescência (THUNDER Imager 3D Tissue, Leica).

As reações de hibridização *in situ* por fluorescência foram avaliadas por três examinadores de forma concomitante. Os sinais de fluorescência foram analisados utilizando um microscópio óptico (THUNDER Imager 3D Tissue, Leica) e a plataforma de software **LAS X Life Science Microscope**. Os sinais nas células foram classificados como presentes ou ausentes e interpretados de forma descritiva.

4. ARTIGO

Os resultados foram escritos em língua inglesa na forma de artigo científico, submetido ao periódico internacional: Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, Qualis A2, Fator de impacto: 2.00

MALT LYMPHOMA AFFECTING THE ORAL CAVITY: A CLINICAL, PATHOLOGIC AND GENETIC STUDY

Juan Manuel Arteaga **Legarrea**¹, Mauro Melo dos **Santos**¹, Nathalia Gomes **Rodrigues**¹, Ricardo Santiago **Gomez**^{1,2}, Ricardo Alves **Mesquita**¹, Sílvia Ferreira de **Sousa**¹, Cinthia Verónica Bardález López de **Cáceres**¹, Hélder Antônio Rebelo **Pontes**³, Pablo Agustín **Vargas**⁴, Luiz Alexandre Viana **Magno**², Felipe Paiva **Fonseca**¹

1. Department of Oral Surgery and Pathology, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.
2. Medical School, Faculty of Medical Sciences of Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte, Brazil.
3. Department of Oral Pathology, João de Barros Barreto University Hospital, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brazil.
4. Piracicaba Dental School, University of Campinas, Piracicaba, Brazil.

Corresponding author:

Prof. Felipe Paiva Fonseca

Department of Oral Surgery and Pathology, School of Dentistry

Universidade Federal de Minas Gerais.

Address: Av. Antônio Carlos, 6627, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Tel.:(31)34092400, e-mail: felipepfonseca@hotmail.com

Acknowledgment: This study was supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), the Minas Gerais State Research Foundation

(FAPEMIG) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

Abstract

Objective: To investigate the clinicopathological, immunohistochemical and molecular features of MALT Lymphoma affecting the oral cavity.

Methods: Oral pathology files of a Brazilian institution were searched for cases of oral MALT lymphoma. New H&E-stained slides and immunohistochemistry reactions were evaluated for diagnosis confirmation. Molecular screening for *MALT1* gene translocation was performed using fluorescent in-situ hybridization (FISH). Clinical data regarding sex, age, tumor location, clinical presentation, treatment applied and status at last follow-up were collected from patients' pathology files.

Results: Eleven cases were retrieved, comprising three females and four males (four unknown). Cases presented a wide age range of 35 to 75 years with a mean of 58 years, involving the hard palate (3 cases), soft palate (2 cases) and floor of mouth (3 cases). Microscopically, all cases demonstrated a diffuse proliferation of small to medium sized neoplastic cells that infiltrated normal structures. All tumors demonstrated a predominance of CD20-positive cells, but with a large number of CD3-positive reactive T lymphocytes. The expression of Bcl2 was positive in all cases, and negative to CD5, Bcl6 and CD10, with a low Ki67 proliferation index. Five cases were investigated for genetic translocation in *MALT1* gene, all of them resulted negative. All patients were treated with surgery only, with no deaths reported.

Conclusion: Oral MALT lymphoma is an indolent neoplasm with a favorable prognosis. The occurrence of *MALT1* translocation was not observed in the sample evaluated.

Key-words: Lymphoma, MALT lymphoma, Oral cavity, Extranodal lymphoma, non-Hodgkin lymphoma.

Introduction

The extranodal marginal zone lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) is a complex non-Hodgkin lymphoma (NHL) that originates from mature B-cells located in the marginal zone of secondary lymphoid follicles.^{1,2} MALT lymphoma was first described by Peter Isaacson and Dennis Wright, who observed that the microscopic pattern of this specific type of lymphoma closely resembled the structure of a Peyer's patch than that of a lymph node.³

This type of lymphoma accounts for approximately 5-15% of all NHL and can occur in virtually any anatomical site, with the stomach being the most affected location, followed by the ocular region, lungs, and salivary glands.⁴ Depending on the primary location of the disease, MALT lymphoma has been associated with various infectious agents, such as *Helicobacter pylori* (stomach), *Chlamydia psittaci* (ocular region), *Borrelia burgdorferi* (skin) and *Campylobacter jejuni* (intestine).⁵ In the context of the oral cavity, MALT lymphoma is the fourth most common type of NHL, accounting for about 3.5% of all cases and being more associated with the major salivary glands adjacent to the oral cavity. However, the occurrence of MALT lymphoma in the oral mucosa is still considered extremely rare and poorly described^{2,6}.

MALT lymphoma etiology is quite heterogeneous. While some cases are believed to have an important infectious association, other cases are thought to be linked to autoimmune disorders, such as Hashimoto's thyroiditis and Sjogren's disease.¹ The molecular pathogenesis of this tumor has been better understood, and approximately 25 to 30% of all gastric MALT lymphomas are estimated to harbor translocations involving the *MALT-1* gene, which are involved in the activation of NF- κ B pathway and is considered to play a significant role in the development of the neoplasm. However, the occurrence of this molecular imbalance has not been investigated in neoplasms affecting the oral cavity.⁷

The current study aims to investigate the clinicopathological and the immunohistochemical features of an original series of MALT lymphomas affecting the oral cavity and to determine if the translocation involving MALT-1 gene is present in tumors diagnosed in this anatomical site.

Material and methods

Study design

This study was approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (protocol no. 10723019.0.1001.514). All procedures were in accordance with the ethical standards of the responsible committees on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in October 2024.

Cases diagnosed as MALT lymphoma affecting the oral cavity were retrospectively retrieved from the pathology files of the authors' institutions. Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue blocks were obtained, and new 4µm histological sections were cut and stained with haematoxylin and eosin (H&E) for diagnostic confirmation following the latest classification of hematolymphoid neoplasms⁸. Clinical features were retrieved from the patients' pathology reports or medical files, and included age, sex, tumor location, clinical presentation, time of evolution, treatment employed, status at last follow-up (dead or alive).

Immunohistochemistry

Immunohistochemistry was performed on 3µm sections of FFPE tissue block section that were dewaxed with xylene and hydrated in a descending ethanol series. Antigen retrieval was performed using a pressure cooker with the appropriate buffer for 30 minutes, followed by cooling. Endogenous peroxidase activity was blocked with hydrogen peroxide for 15 minutes. Slides were incubated with primary antibodies for 1 hour at room temperature, followed by a linker solution for 30 minutes and a polymer reagent for 30 minutes. Staining was developed using diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) for 2.5 minutes, and sections were counterstained with Carazzi hematoxylin for 3 minutes. Slides were dehydrated in graded ethanol and cleared in xylene before being mounted. Positive controls were used for each antibody, while the negative control was obtained by omitting the primary antibody. Details of each antibody used is available in Supplementary Table 1.

Cases were submitted to a variable immunohistochemical panel, but more often comprising CD20, CD3, Bcl2, cyclin D1, CD10, Bcl6 and CD5 proteins. Immunoglobulin light chain restriction was investigated using kappa and lambda antibodies.

The proliferative potential of the neoplasm was measured using Ki67 antibody expression and quantification was obtained from hotspot regions. Additional immunohistochemical reactions were performed to rule out other types of lymphomas or reactive lymphoid proliferations always that necessary.

Fluorescence in situ hybridization (FISH)

Fluorescence in situ hybridization (FISH) was performed on 4 µm sections of FFPE tissue blocks. Tissue sections were deparaffinized by two sequential xylene baths at room temperature for 10 minutes each, followed by rehydration through a graded ethanol series. Heat-induced epitope retrieval was conducted by incubating the slides in a preheated porcelain jar containing a 250 mL solution at 95-100°C for 15 minutes. After cooling, the slides were washed twice in distilled water at room temperature.

Enzymatic digestion was performed using pepsin preheated to room temperature, ensuring homogenization before use. The slides were incubated under controlled conditions at 37° for 30 minutes, followed by a post-digestion wash in PBS. Hybridization was performed in a dark chamber by applying the FISH break-apart MALT1 probe (Cytocell Ltd, Oxford Gene Technology, Cambridge, UK) and covering the sample with a coverslip. The samples were denatured at 80°C for 10 minutes and then hybridized overnight in a humidified chamber at 37°C.

Post-hybridization washes were performed under dark conditions, including an initial incubation in 0.4× SSC buffer at 72°C for 2 minutes, followed by a second wash in 2× SSC with 0.05% Tween 20 at room temperature for 30 seconds. The slides were then counterstained using VECTASHIELD Antifade Mounting Medium with DAPI (Vector Laboratories, Newark, CA, USA).

Coverslips were carefully placed on the slides, and fluorescence signals were analyzed using a fluorescence microscope. Positivity was considered if at least 20% of the cells evaluated presented separated red and green signals.

Results

Eleven cases were retrieved from the pathology files assessed. The detailed data of these cases are summarized in **Table 1**. Briefly, three cases were found affecting females and four in males. The patient's mean age was 58 years-old, ranging from 31 to 75 years old, and involved the hard (3 cases) and soft palate (2 cases), the floor of the mouth (3 cases) and 3 cases of unknown location. The tumors were described as non-ulcerated, non-bleeding, asymptomatic swellings, with some cases presenting telangiectasias on the surface. The evolution period ranged from 2 to 6 months, with a mean duration of 2.8 months. All patients were treated by surgery only, and all patients remained alive free of disease at their last follow-up (data available for 6 cases, mean time of follow-up of 12 months).

Microscopically, all cases demonstrated a diffuse proliferation of neoplastic cells that infiltrated the lamina propria and deeper soft tissue. Some of the neoplastic cells presented large size and exhibited round to oval nuclei with centrally located prominent nucleoli resembling immunoblasts, while the majority of the tumor cells was small to medium size, presenting inconspicuous nucleoli which resembled centrocytes. In all cases, the neoplastic proliferation infiltrated adjacent glandular tissue, resulting in atrophy of the glandular parenchyma, as well as infiltration of the ductal structures forming lymphoepithelial lesions (Figure 1).

The immunohistochemical results of each case is presented in Table 1. Briefly, the mature B-cell differentiation of tumor cells was demonstrated by strong and diffuse immunoreactivity to CD20. However, all cases showed a variable, but generally diffuse expression of CD3 that revealed the presence of reactive T lymphocytes. The presence of plasma cells was demonstrated by CD138 expression in all cases investigated. Additionally, reactive T lymphocytes also showed CD5 protein expression (Figure 2). Tumor cells were strongly and diffusely positive for Bcl2, but negative for cyclin D1, CD10, and Bcl6. Pancytokeratin AE1/AE3 was used to highlight lymphoepithelial lesions, which were present in most of the cases investigated.

Kappa and Lambda light chain restriction was used to establish the monoclonality of tumor cells in five cases, showing a reliable kappa light chain restriction in three cases. The proliferation index, assessed via Ki67 expression, ranged from 3% to 20% (Figure 3). Molecular analyses using FISH were performed in five cases, all of which were negative for *MALT1* gene translocation (Figure 4).

Discussion

MALT Lymphoma is an indolent lymphoid neoplasm exhibiting a mature B-cell differentiation, which was first described in 1984 on the gastrointestinal tract by Isaacson and Wright⁹. The disease is more commonly found in the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) of the gastrointestinal tract (Peyer's patches), although other sites may also be affected, such as the ocular adnexa, skin, and the head and neck region. The MALT tissue from which the lymphoma originates can be native to the site or acquired under certain circumstances, such as chronic inflammation caused by autoimmune diseases like Hashimoto's thyroiditis or Sjögren's disease. Infections by different microorganisms, such as *H. pylori* (stomach) or *B. burgdorferi* (skin), are also often associated with its etiology².

MALT lymphomas of the oral cavity can be classified into two distinct types: those originating from pathological lymphocyte infiltrates in the minor salivary glands and those arising from mucosal lymphoid cells, independent of inflammatory salivary disease^{6,10}. More often, the parenchyma of the salivary glands lacks lymphocyte infiltrates. However, such infiltrates can develop under inflammatory pathological conditions, particularly in Sjögren's disease. In the oral cavity, the palate is the most commonly affected site, followed by the buccal mucosa and the lips¹⁷. In these cases, patients usually present as a swelling of varying sizes, with well-defined borders and a smooth surface. Ulcerations may occur, but are uncommon, and the color ranges from the usual appearance of the mucosa to a dark red coloration. The presence of superficial telangiectasias is also frequently described, and most cases are asymptomatic, with pain reported only in rare instances. These clinical findings are in accordance with the described for our cases and we have recently demonstrated that this presentation is more consistent with a low-grade lymphoma^{2,16}.

As illustrated in the current report, the correct diagnosis of oral MALT Lymphoma is challenging due to the low frequency of the disease and its significant histological overlap with other NHL subtypes like follicular lymphoma, chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and mantle cell lymphoma, as well as with benign conditions like lymphoepithelial sialadenitis (LESA). Primary oral MALT lymphoma typically exhibits small to medium-size lymphocytes with irregular nuclei and pale cytoplasm, often resembling centrocytes. The infiltration of the glandular epithelium by neoplastic lymphocytes creates lymphoepithelial lesions, a hallmark feature of this lymphoma; however, these histological structures can also be observed

in LESA. Additionally, plasmacytic differentiation and follicular colonization are frequently observed¹¹. These findings may resemble reactive or neoplastic processes.

The distinction of MALT lymphoma from the abovementioned NHL subtypes can be done using immunohistochemistry. Follicular lymphoma characteristically demonstrates CD10 and Bcl6 expression, while CLL/SLL tumor cells are often positive for CD5 and CD23¹². Mantle cell lymphoma shows Cyclin D1 nuclear expression in the large majority of the cases. However, differentiating oral MALT lymphoma from a LESA can be extremely difficult and virtually impossible in some cases¹³. LESA is a benign condition frequently associated with Sjogren's disease, exhibiting a dense lymphoid infiltrate and lymphoepithelial lesions. In our case series only one patient was diagnosed with Sjogren's disease. Although LESA is more often comprised of polyclonal lymphocytes, in contrast to the monoclonal populations found in MALT lymphomas, this clonality approach is not always available in pathology institutions and MALT lymphomas may also reveal polyclonal results¹⁴. Similarly, the use of immunoglobulin light chain restriction by immunohistochemistry is often difficult to evaluate due to unspecific stains and the even using in-situ hybridization, some MALT lymphomas fail to demonstrate a monoclonal result¹⁷.

In our series, due to the microscopic and clinical presentation of the lesions characterized by a dense CD20 positive infiltrate and a predominantly large neoplasm with infiltration of the surround normal structures, we have favored the diagnosis of a MALT lymphoma rather than LESA, however, long term follow-up and genetic analyses would be recommended to confirm the biological nature of the disorder. Fortunately, the overall prognosis of affected patients is usually good no matter it is a MALT lymphoma or a LESA.

Moreover, we have not observed any evidence of high-grade transformation in our series, a phenomenon observed in approximately 10% of the cases and associated with a poorer survival.

The molecular basis of primary oral MALT lymphoma has not been well investigated, whereas MALT lymphomas from other anatomical sites have been more thoroughly characterized. In 2021, Rodríguez-Sevilla et al. reviewed the genetic features of MALT lymphoma based on its location. The study highlighted different translocations, with the BIRC3-MALT1 translocation being the most common in sites like the gastric tract, ocular adnexa, and lungs. Meanwhile, the IGHV-GPR34 translocation was the only one identified in salivary glands. However, the study did not include primary oral MALT lymphoma¹⁴. In the present study, we evaluated the possible

occurrence of translocation involving MALT1 gene using a break-apart probe, but we have not observed any positive case in our sample. However, it is important to highlight that only five cases could be evaluated in this study and the analysis of a larger sample would be recommended to confirm this result.

Oral MALT lymphoma is a low-grade malignant neoplasm that typically follows an indolent course. It generally has a good prognosis, with a 5-year follow-up showing favorable outcomes. Treatment options include surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, or combined modalities. Hafian et al. reviewed 42 cases, of which 21 were treated with surgery, and 17 received other treatment modalities. The study reported that 81% of cases remained free of recurrence or progression during follow-up which confirms its indolent behavior. In our series, all patients underwent surgery as the sole therapeutic approach and those with available follow-up data remained alive free of disease.

In conclusion, the diagnosis of MALT lymphomas in the oral cavity is usually very challenging due to the similarities with other NHL, and specially with LESA, from which the neoplasm may be impossible to be differentiated in some instance on a histological and immunohistochemical basis only. Moreover, we have not observed the occurrence of MALT1 translocation in the sample investigated.

References

1. Lyapichev KA, Medeiros LJ, Ivashkevich Y, Thakral B, Dabaja BS, Lin P, et al. MALT lymphoma of the tongue: An unusual site that may present a diagnostic challenge. *Annals of Diagnostic Pathology* 2022;56:151841. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151841>.
2. Kaur R, Shetty D, Bagal BP, Gujral S, Sengar M, Laskar S, et al. Extranodal MALT Lymphoma in the Oral Cavity: A Series of Three Cases with Review of Literature. *Head and Neck Pathology* 2022;16:1242–50. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01461-6>.
3. Raderer M, Kiesewetter B. What you always wanted to know about gastric MALT-lymphoma: a focus on recent developments. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2021;13:175883592110338. <https://doi.org/10.1177/17588359211033825>.
4. Merli M, Arcaini L. Management of marginal zone lymphomas. *Hematology* 2022;2022:676–87. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000362>.
5. Schreuder MI, Van Den Brand M, Hebeda KM, Groenen PJTA, Van Krieken JH, Scheijen B. Novel developments in the pathogenesis and diagnosis of extranodal marginal zone lymphoma. *Journal of Hematopathology* 2017;10:91–107. <https://doi.org/10.1007/s12308-017-0302-2>.
6. Hafian H, Schvartz H, Patey M, Quinquenel A. Primary oral mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in patient with monoclonale gammopathy: a rare case report. *BMC Oral Health* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01960-y>.
7. Di Rocco A, Petrucci L, Assanto GM, Martelli M, Pulsoni A. Extranodal Marginal Zone Lymphoma: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Cancers* 2022;14:1742. <https://doi.org/10.3390/cancers14071742>.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, De Oliveira Araujo IB, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022 Jun 22;36(7):1720–48. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2> Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515–24. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840601\)53:11](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840601)53:11).

9. Wagner VP, Rodrigues-Fernandes CI, Carvalho MVR, Santos JND, Barra MB, Hunter KD, et al. Mantle cell lymphoma, malt lymphoma, small lymphocytic lymphoma, and follicular lymphoma of the oral cavity: An update. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2021;50:622–30. <https://doi.org/10.1111/jop.13214>.
10. Park D, Cho J. Histological criteria for selecting patients who need clonality test for non-gastric MALT lymphoma diagnosis. *Diagn Pathol.* 2024;19(1):49. doi:10.1186/s13000-024-01471-8.
11. Kim WS, Kim SJ. Follicular lymphoma: updates for pathologists. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(1):1-10. doi:10.4132/jptm.2019.12.27.
12. Song JY, Eberle FC, Xi L, et al. Clinicopathologic features and treatment of CD10-positive mantle cell lymphoma. *Pathol Oncol Res.* 2022;28:1610588. doi:10.3389/pore.2022.1610588.
13. Hematolymphoid neoplasms of the major salivary glands. In: American Registry of Pathology eBooks. Arlington, Virginia: American Registry of Pathology; 2021. p. 641–54. doi:10.55418/9781933477947-08.
14. Rodríguez-Sevilla JJ, Salar A. Recent advances in the genetic of MALT lymphomas. *Cancers* [Internet]. 2021 Dec 30;14(1):176. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers14010176>.
15. Merino F, Martínez CV, Zubillaga I, Aniceto GS, Ballestín C. MALT Lymphoma occurring in the maxillofacial region: A review of the literature and case report. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases* [Internet]. 2017 Jun 15;3(3):70–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.omsc.2017.06.001>
16. Yonal-Hindilerden I, Hindilerden F, Arslan S, Turan-Guzel N, Dogan IO, Nalcaci M. Primary B-Cell Mucosa-Associated lymphoid tissue lymphoma of the hard palate and parotid gland: Report of one case and review of the literature. *Journal of Clinical Medicine Research* [Internet]. 2016 Jan 1;8(11):824–30. Available from: <https://doi.org/10.14740/jocmr2733w>
17. Chi Y, Zhang Q, Qin Z, Bai J, Yan J, Liu C, et al. Molecular pathology assists the diagnosis of lymphoepithelial sialadenitis, Sjögren's syndrome and extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Journal of Dental Sciences* [Internet]. 2023 Jun 1;19(1):130–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.05.018>

Figure legends

Figure 1. Histopathologic features of MALT lymphoma. **A)** Diffuse proliferation of small to medium-sized neoplastic cells (H&E; 20X). **B)** Neoplastic cells infiltrating epithelial structures, forming “lymphoepithelial lesions” (H&E; 400X). **C)** Larger cells exhibiting an evident nucleolus, resembling, surrounded by a predominant infiltrate of small to medium sized neoplastic cells resembling (centrocytes) (H&E; 400X). **D)** Plasma cells were always present in the cases evaluated (H&E; 400X).

Figure 2. Immunohistochemical features of MALT lymphoma. **A)** Neoplastic cells were positive for the CD20 marker in all cases (DAB; 200X). **B)** The CD3 marker was used to highlight the reactive T-cell component of the tumor (DAB; 200X). **C)** CD138 marker was used to highlight the plasma cell component of the neoplasm (DAB; 200X). **D)** CD5 marker negativity on neoplastic cells was used to rule out other types of lymphomas (DAB; 100X).

Figure 3. Immunohistochemical features of MALT lymphoma. **A)** BCL-2 marker was strongly and diffusely positive in all cases (DAB; 200X). **B)** Pancytokeratin AE1/AE3 staining highlighted lymphoepithelial lesions (DAB, 200X). **C)** Monoclonality was demonstrated in three cases that showed positivity to kappa light chain (DAB, 200X), and **D)** Negativity to lambda light chain (DAB; 200X).

Figure 4. Fluorescence in-situ hybridization findings for MALT-1 gene translocation in MALT lymphoma. **A)** Neoplastic cells were negative for MALT-1 gene translocation (DAPI; 600X); **B)** Observe the red and green signals were found together in the nucleus of a tumor cell (DAPI; 600X).

Figure 1.

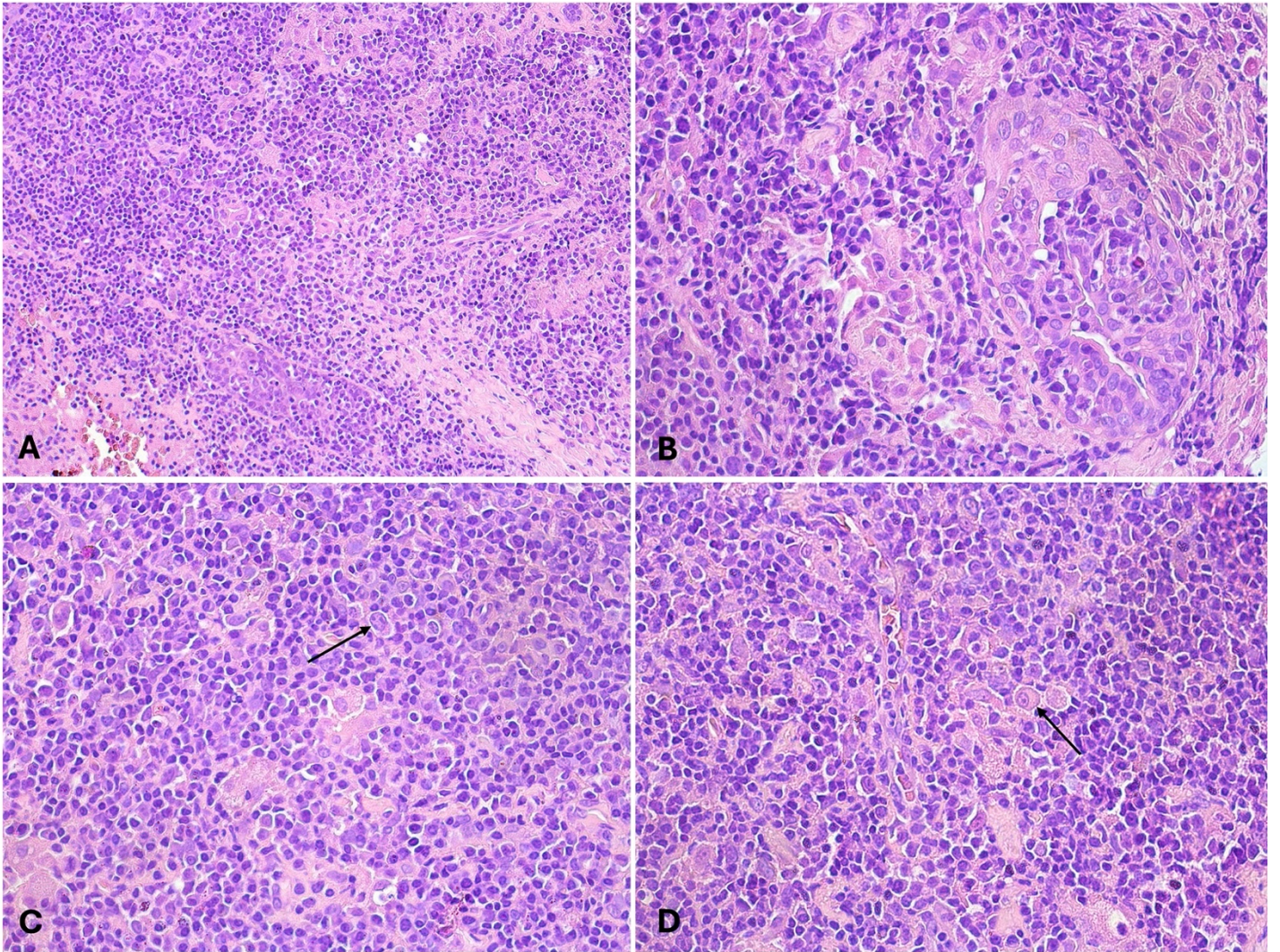


Figure 2.

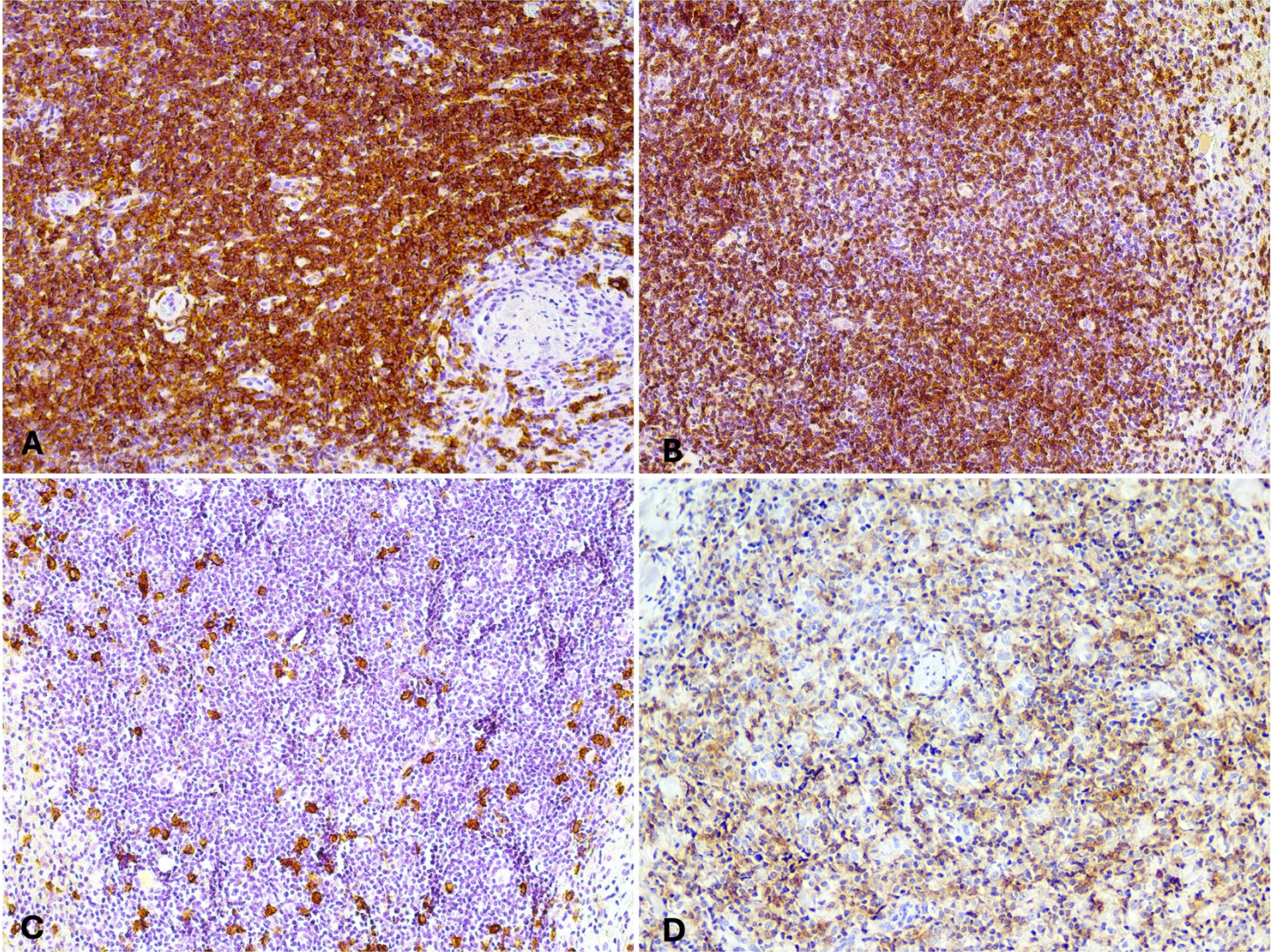


Figure 3.

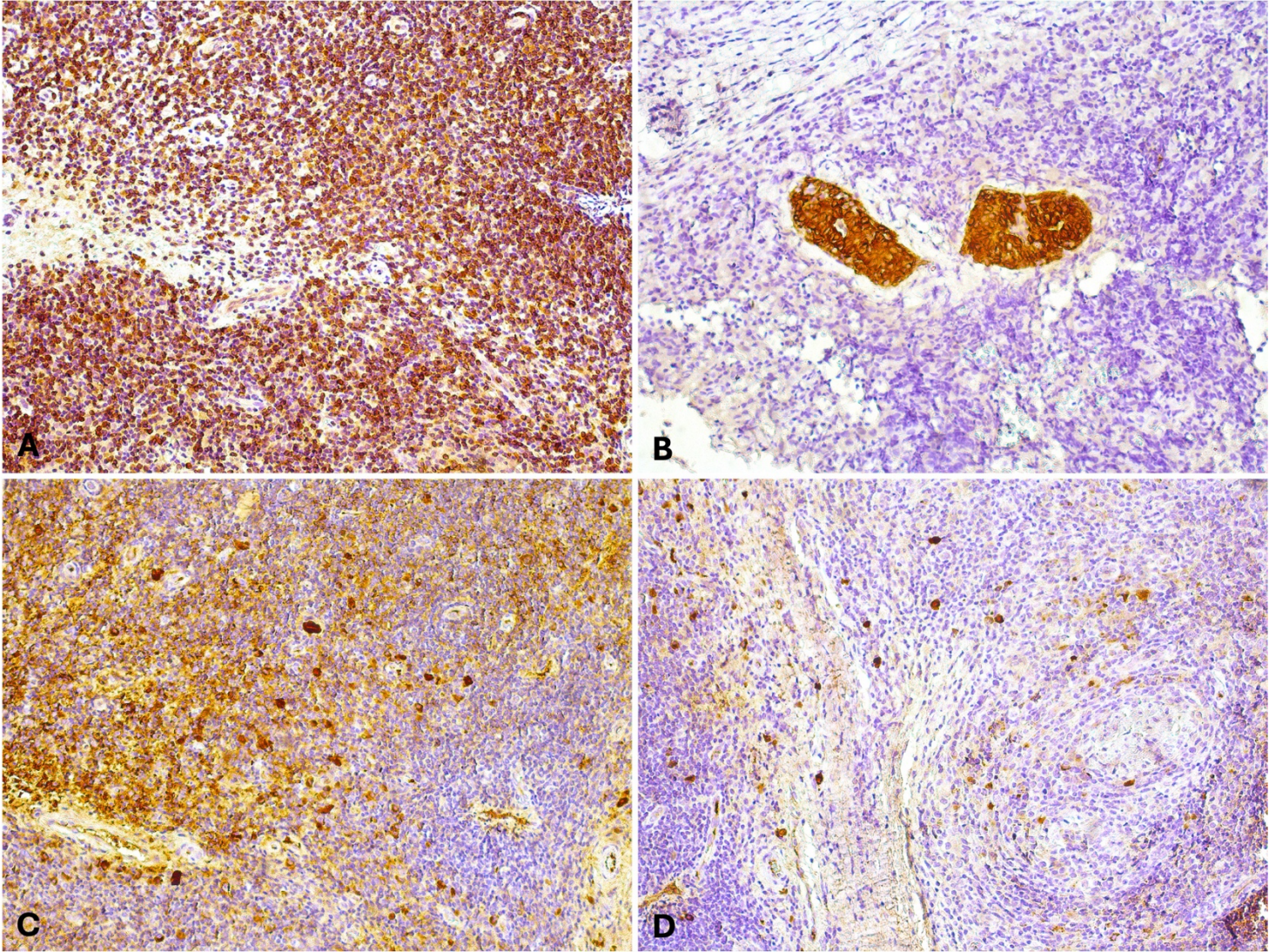


Figure 4.

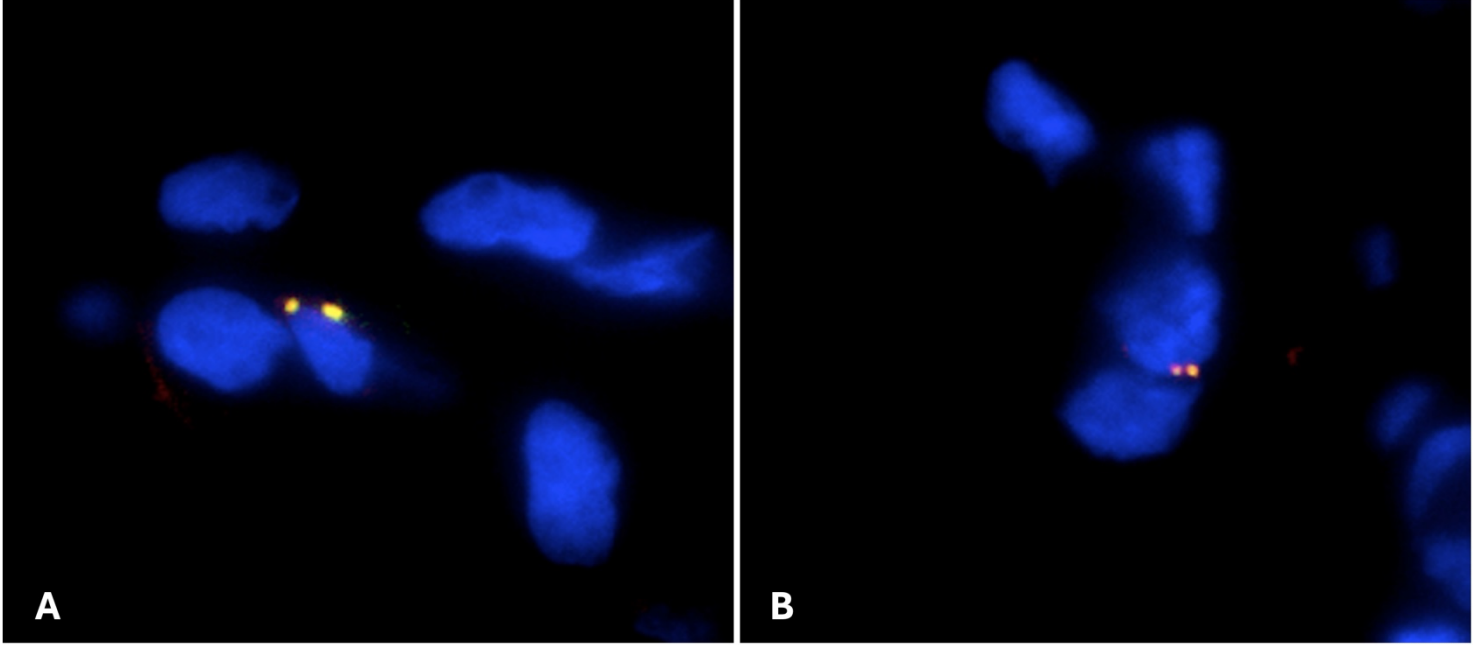


Table 1. Clinicopathological and immunohistochemical features of MALT lymphoma with involvement of the oral cavity.

Case	Sex	Age	Site	Clinical presentation	Duration	Treatment	Status	Immunophenotype
#1	F	75	Hard Palate	Asymptomatic swelling	6 months	Surgery	Alive	CD20+, CD3-, CD10-, Bcl6-, Bcl2+, CD5-, CD23-, Cyclin-D1-, Kappa+, Lambda-, Ki-67 20%
#2	M	63	Soft Palate	Asymptomatic swelling	2 months	Surgery	Alive	CD20+, CD3-, CD10-, Bcl6-, Bcl2+, CD5-, CD23-, Cyclin-D1-, Kappa+, Lambda-, Ki-67 10%
#3	M	31	Floor of the mouth	Asymptomatic swelling	NS	Surgery	Alive	CD20+, CD3+, CD10-, Bcl6-, Bcl2+, CD5+, CD23+, Ki-67 9%
#4	NS	NS	NS	Asymptomatic swelling	NS	Surgery	Alive	CD20+, CD3+, CD10-, Bcl6+, Bcl2-, CD5+, CD23+, Cyclin-D1-, Ki-67 7%
#5	M	61	Floor of the mouth	Asymptomatic swelling	NS	Surgery	Alive	CD20+, CD3-, CD10-, Bcl6-, Bcl2+, CD23-, Cyclin-D1-, Ki-67 5%
#6	M	61	Soft Palate	Asymptomatic swelling	NS	Surgery	Alive	CD20+, CD3+, CD10-, Bcl6-, Bcl2+, CD5+, CD23-, Cyclin-D1+
#7	F	61	Hard Palate	Asymptomatic swelling	2 months	Surgery	Alive	CD20+, CD3-, CD10-, Bcl6+, Bcl2+, CD5-, CD23-, Kappa-, Lambda-, Ki-67 20%
#8	NS	NS	Floor of the mouth	Asymptomatic swelling	2 months	Surgery	Alive	CD20+, CD3+, CD10-, Bcl2+, Cyclin-D1-, Kappa-, Lambda+, Ki-67 15%
#9	F	56	Hard Palate	Asymptomatic swelling	2 months	Surgery	Alive	CD20+, CD3+, Bcl2+, Ki-67 20%
#10	NS	NS	NS	Asymptomatic swelling	NS	Surgery	Alive	CD20+, CD3-, CD10-, Bcl6-, Bcl2+, CD23-, Kappa+, Lambda-, Ki-67 3%
#11	NS	NS	NS	Asymptomatic swelling	NS	Surgery	Alive	CD20+CD10+, Bcl2-, CD23-, Ki-67 5%

NS: Not specified.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo detalhou as características microscópicas, imunofenóticas e moleculares de uma série de 11 casos de linfoma do tipo MALT de cavidade oral. Concluimos que o linfoma MALT na cavidade oral é uma neoplasia indolente, que apresenta em ocasiões um reto diagnóstico, devido à suas características microscópicas e imunofenóticas. Além disso, não observamos a ocorrência de translocação no gene MALT1 na amostra investigada.

REFERÊNCIAS

- ALAGGIO, Rita; AMADOR, Catalina; ANAGNOSTOPOULOS, Ioannis; *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. **Leukemia**, v. 36, n. 7, p. 1720–1748, 2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41375-022-01620-2>>.
- ALMEIDA, Alcides; SCHUCH, Lauren Frenzel; NETO, Nicolau Conte; *et al.* Oral and oropharyngeal lymphomas: A multi-institutional collaborative study. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 50, n. 6, p. 603–612, 2021.
- ANANDA RIBEIRO FRETES; GUILHERME DUFLES ; PUGLIESI, Alisson. Doença de Sjögren extraglandular: compreendendo a doença linfoproliferativa. **Revista Paulista de Reumatologia**, v. 23, n. 1, p. 41–44, 2024.
- BERTONI, Francesco; ROSSI, Davide; RADERER, Markus; *et al.* Marginal Zone Lymphomas. **The Cancer Journal**, v. 26, n. 4, p. 336–347, 2020.
- BOYD, Scott D.; NATKUNAM, Yasodha; ALLEN, John R.; *et al.* Selective Immunophenotyping for Diagnosis of B-cell Neoplasms. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, p. 1, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993814/>>.
- IPEK YONAL-HINDILERDEN; FEHMI HINDILERDEN; ARSLAN, Serkan; *et al.* Primary B-Cell Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the Hard Palate and Parotid Gland: Report of One Case and Review of the Literature. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 8, n. 11, p. 824–830, 2016.
- IZUMI, Kiyotaka; MOMOKO NISHIKORI; YUAN, Hepei; *et al.* Establishment and characterization of a MALT lymphoma cell line carrying an *API2-MALT1* translocation. **Genes Chromosomes and Cancer**, v. 59, n. 9, p. 517–524, 2020.
- JAFFE, Elaine Sarkin; ARBER, Daniel A; CAMPO, Elias; *et al.* **Hematopathology - E-Book**. [s.l.]: Elsevier Health Sciences, 2024.
- KAUR, Ramandeep; SHETTY, Dhanlaxmi; BAGAL, Bhausahab P; *et al.* Extranodal MALT Lymphoma in the Oral Cavity: A Series of Three Cases with Review of Literature. **Head and Neck Pathology**, v. 16, n. 4, p. 1242–1250, 2022.
- LEE, Sin Hang; VIGLIOTTI, Veronica S.; VIGLIOTTI, Jessica S.; *et al.* Increased Sensitivity and Specificity of *Borrelia burgdorferi* 16S Ribosomal DNA Detection. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 133, n. 4, p. 569–576, 2010.
- PARIHAR, AnujSingh; SINGH, Rohit; SHAIK, Shabana; *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma: A review. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 9, n. 4, p. 1834, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346945/>>.

PINA-OVIEDO, Sergio; ROGGLI, Victor L.; SPORN, Thomas A.; *et al.* Diagnostic Approach to Pulmonary B-Cell Lymphomas in Small Biopsies, with Practical Recommendations to Avoid Misinterpretation. **Diagnosics**, v. 13, n. 21, p. 3321, 2023.

QI, Shunan; LIU, Xin; NOY, Ariela; *et al.* Predictors of survival in patients with MALT lymphoma: a retrospective, case-control study. **Blood advances**, v. 7, n. 8, p. 1496–1506, 2023.

RODRÍGUEZ-SEVILLA, Juan José ; SALAR, Antonio. Recent Advances in the Genetic of MALT Lymphomas. **Cancers**, v. 14, n. 1, p. 176, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008340/>>. Acesso em: 23 fev. 2022.

SORRENTINO, Alfonso; FERRAGINA, Francesco; BARCA, Ida; *et al.* Extra-Nodal Lymphomas of the Head and Neck and Oral Cavity: A Retrospective Study. **Current Oncology**, v. 29, n. 10, p. 7189–7197, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9601190/>>. Acesso em: 1 fev. 2024.

WAGNER, Vivian Petersen; RODRIGUES-FERNANDES, Carla Isabelly; VINÍCIUS, Marcus; *et al.* Mantle cell lymphoma, malt lymphoma, small lymphocytic lymphoma, and follicular lymphoma of the oral cavity: An update. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 50, n. 6, p. 622–630, 2021.

WANG, Huan-You ; ZU, Youli. Diagnostic Algorithm of Common Mature B-Cell Lymphomas by Immunohistochemistry. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 141, n. 9, p. 1236–1246, 2017.

KUSUKE, Natália; CUSTÓDIO, Marcos ; DE SOUSA, Suzana C. O. M. Oral lesion as the primary diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year experience from an oral pathology service and review of the literature. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 276, n. 10, p. 2873–2879, 2019.

GUEVARA-CANALES, JO.; MORALES-VADILLO, R.; SACSAQUISPE-CONTRERAS, S.J.; *et al.* Malignant lymphoma of the oral cavity and the maxillofacial region: Overall survival prognostic factors. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, p. e619–e626, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3731090/>>.

YAMAGATA, Kenji; ONIZAWA, Kojiro; KOJIMA, Hiroshi; *et al.* Treatment of localized oral MALT lymphoma by rituximab: a case report. **Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 12, n. 4, p. 227–230, 2008.

ZOTTI, Francesca; FIOR, Andrea; LONARDI, Fabio; *et al.* Oral MALT Lymphoma: Something to remember. **Oral Oncology**, v. 103, p. 104564, 2020.

MICHAELSON, Philip L.; CHOI, Carl R. ; SYRIAC, Susan. A Case Report of Non-Hodgkin Low-grade B-cell Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Presenting as a Suspected Endodontic Lesion. **Journal of Endodontics**, v. 47, n. 1, p. 140–145, 2021.

Anexo A – Aprovação do comitê de ética em pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação das manifestações clínicas e microscópicas dos linfomas em glândulas salivares maiores

Pesquisador: Felipe Paiva Fonseca

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58900722.1.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.593.313

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda à projeto de pesquisa aprovado pelo CEP-UFMG em 04/07/2022 que objetiva incluir novo membro à equipe de pesquisa, Juan Manuel Arteaga Legarrea, que segundo carta de solicitação de Emenda apresentada pelo coordenador do estudo, irá cumprir os seguintes objetivos da pesquisa: avaliar as manifestações clínicas e microscópicas dos linfomas em glândulas salivares. O link do curriculum Lattes do pesquisador incluído na Plataforma Brasil foi apresentado.

Além disso, na presente Emenda E1, o Coordenador do Estudo apresenta o "Relatório Parcial da Pesquisa" referente ao período de 01/06/2022 a 17/03/2025, que embora devesse ser apresentado sob a forma de uma Notificação (NP1), e não dentro do documento da Emenda E1, não deixará de ser avaliado por essa Relatoria.

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2519803_E1) e/ou do Projeto Detalhado/ Brochura do Investigador.

Segundo os autores do presente Projeto "Os linfomas correspondem a um grupo de lesões que

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 7.593.313

se desenvolvem de linfócitos em diferentes estágios de maturação, representando o terceiro grupo de neoplasias malignas mais comum na região de cabeça e pescoço após o carcinoma de células escamosas e as neoplasias de glândulas salivares. As glândulas salivares maiores representam o terceiro sítio extranodal mais acometido pelo linfoma na região da cabeça e pescoço; entretanto, ainda são considerados muito raros, representando aproximadamente 1,7-3,1% de todas as neoplasias das glândulas salivares, acometendo a maioria dos casos as glândulas parótidas (79%), seguidas pelas glândulas submandibulares (18%) e sublinguais (1%). O linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT), o linfoma folicular (FL) e o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) costumam ser os subtipos mais diagnosticados nas glândulas maiores, e a frequência destas neoplasias está associado com a ocorrência simultânea de condições sistêmicas que predis põem ao desenvolvimento de neoplasias linfóides como a Síndrome de Sjögren.

Os autores do estudo acrescentam: Clinicamente os linfomas podem apresentar diferentes manifestações, o que vai depender do subtipo microscópico e da localização, podendo muitas vezes ser similares aos de outras lesões de glândulas salivares benignas, como o adenoma pleomórfico e sialodinites reativas, ou malignas, como os diferentes tipos de adenocarcinomas. Além disto, o subtipo de linfoma também corresponde ao principal fator que definirá o prognóstico dos indivíduos afetados e dentre os linfomas que mais comumente acometem as glândulas maiores o LDGCB SOE corresponde à principal variante de alto grau e está associado com uma taxa de sobrevivência ainda desfavorável, apesar de avanços nos esquemas terapêuticos mais recentes. O linfoma de células do manto também é considerado de alto grau, mas pode possuir manifestações clínicas indolentes e conseqüentemente o prognóstico destes pacientes varia de forma significativa. Por outro lado, o linfoma folicular e o linfoma MALT são neoplasia usualmente de baixo grau e costumam estar associados com prognósticos muito mais favoráveis.

E concluem sobre o projeto a ser executado:

Entretanto, a literatura sobre linfomas em glândulas maiores permanece muito escassa e impede que conheçamos de forma apropriada as características destes pacientes. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar as manifestações clínicas e microscópicas dos linfomas em glândulas salivares maiores. Para isto, serão recuperados de forma retrospectiva dos arquivos

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 7.593.313

de Patologia de duas instituições todos os casos diagnosticados como linfomas acometendo estes sítios anatômicos. Os dados clínicos referentes ao sexo, idade, localização, apresentação clínica e ocorrência de síndrome de Sjögren serão coletados dos exames anatomopatológicos. Novos cortes histológicos serão revisados e correlacionados com dados de exames imunohistoquímicos para confirmação dos diagnósticos. Os resultados obtidos serão avaliados de forma descritiva.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Os autores da pesquisa delinearão a seguinte Hipótese para o desenvolvimento da mesma: Os linfomas não Hodgkin do tipo folicular, MALT, difuso de grandes células B sem outras especificações e de células do manto são os subtipos de linfomas que mais afetam as glândulas salivares maiores

Objetivos da Pesquisa

Objetivo Primário:

- Caracterizar os aspectos clinico-patológicos dos linfomas que se manifestam nas glândulas salivares maiores.

Objetivos Secundários:

- Determinar os subtipos mais comuns de linfomas em glândulas salivares maiores;
- Investigar as características clínicas dos linfomas em glândulas salivares maiores;
- Avaliar as características histopatológicas e imunoistoquímicas dos linfomas em glândulas salivares maiores;
- Investigar de forma comparativa as características clínicas e microscópicas dos linfomas em função de cada tipo de glândula salivar maior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No Protocolo de Pesquisa apresentado na PB, os autores da pesquisa assinalam os seguintes Riscos e Benefícios do estudo:

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 7.593.313

Segundo os autores quanto aos Riscos: A pesquisa não vai trazer desconfortos ou riscos previsíveis direto ao participante, mas uma possível perda da confidencialidade pode ocorrer. Dessa forma iremos abordar técnicas para minimizar esse risco.

E quanto aos Benefícios do estudo: Não haverá benefícios diretos para o indivíduo envolvido na pesquisa visto que as amostras dos participantes já foram coletadas no momento do diagnóstico, sendo assim eles já foram diagnosticados e tratados. Entretanto, a pesquisa auxiliará futuros pacientes no diagnóstico mais preciso e precoce dos linfomas em glândulas salivares maiores, auxiliando em tratamentos mais rápidos e, conseqüentemente, melhores taxas de sobrevida.

A pesquisa apresenta os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critério de Inclusão:

Serão incluídos todos os casos que tiverem lâminas histológicas e/ou blocos de parafina que permitam a confirmação do diagnóstico de acordo com os critérios de Classificação de Neoplasias Hematolinfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS) (GASCOYNE et al. 2017).

Critério de Exclusão:

Serão excluídos todos os casos de linfomas que acometam outras localizações da região de cabeça e pescoço, e os casos diagnosticados em glândulas salivares menores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa interessante e pertinente para a área de Saúde Pública e Coletiva, especialmente para as áreas de Odontologia, Estomatologia e Patologia Oral, e Oncologia.

Nesta Emenda E1 o Coordenador do estudo solicitou a inclusão de um novo membro da Equipe de pesquisadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram apresentados.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 7.593.313

Recomendações:

Voto, S.M.J., pela aprovação da inclusão de um Membro na equipe de pesquisadores do Projeto, e não foi analisado o Relatório Parcial do estudo que precisa ser submetido via notificação para apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

-Não há pendências ou Lista de Adequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2519803_E1.pdf	18/03/2025 19:08:56		Aceito
Outros	Relatorios_Parcial.doc	18/03/2025 19:06:47	Felipe Paiva Fonseca	Aceito
Outros	solicitacao_emenda.docx	18/03/2025 19:06:23	Felipe Paiva Fonseca	Aceito
Outros	DADOS.docx	20/05/2022 15:52:02	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	cep.pdf	20/05/2022 15:49:46	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Pesquisador.pdf	20/05/2022 15:42:43	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	20/05/2022 15:35:51	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito
Outros	RN.pdf	20/05/2022 15:35:19	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito
Outros	UNICAMP.doc	20/05/2022 15:35:03	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 7.593.313

Outros	UFPA.doc	20/05/2022 15:34:50	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito
Outros	UFMG.pdf	20/05/2022 15:22:03	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	20/05/2022 15:17:29	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.pdf	20/05/2022 15:15:40	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	20/05/2022 15:14:41	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio.docx	20/05/2022 15:13:56	GABRIELA RIBEIRO DE ARAUJO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 26 de Maio de 2025

Assinado por:
Corinne Davis Rodrigues
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Anexo B – Comprovante de submissão de artigo à revista

TRIPLEO-D-25-00476 - Confirming your submission to Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology

Desde OOOO (Triple O) journal <em@editorialmanager.com>

Fecha Lun 31/03/2025 01:30 PM

Para Juan Manuel Arteaga Legarrea <juanm_arteaga@hotmail.com>

Dear Dr. Arteaga Legarrea,

Your submission entitled "MALT LYMPHOMA AFFECTING THE ORAL CAVITY: A CLINICAL, PATHOLOGIC AND GENETIC STUDY" has been received by Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. It has been assigned the following manuscript number: **TRIPLEO-D-25-00476**.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Editorial Manager as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/tripleo/>
Your username is: Jarteaga92

If you need to retrieve password details, please go to:
http://ees.elsevier.com/tripleo/automail_query.asp

Your manuscript will be given a reference number when an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Sincerely,

Editorial Manager
Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology

This journal uses the Elsevier Article Transfer Service. This means that if an editor feels your manuscript is more suitable for an alternative journal, then you might be asked to consider transferring the manuscript to such a journal. The recommendation might be provided by a Journal Editor, a dedicated Scientific Managing Editor, a tool assisted recommendation, or a combination. For more details see the journal guide for authors.
<http://www.oooojournal.net/>