

**THAMIRIS DE CASTRO ABRANTES DA SILVA**

**LINFOMAS DE CÉLULAS T/NK DAS REGIÕES ORAL E  
MAXILOFACIAL: *UM ESTUDO MULTICÊNTRICO***

**Faculdade de Odontologia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte  
2022**

Thamiris de Castro Abrantes da Silva

**LINFOMAS DE CÉLULAS T/NK DAS REGIÕES ORAL E  
MAXILOFACIAL: *UM ESTUDO MULTICÊNTRICO***

Dissertação apresentado ao Colegiado de Pós-Graduação 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. Ricardo Alves Mesquita

**Coorientadora:** Prof.(a) Dra. Aline Corrêa Abrahão

Belo Horizonte  
2022

## Ficha Catalográfica

S586l Silva, Thamiris de Castro Abrantes da.  
2022 Linfomas de células T/NK das regiões oral e maxilofacial  
T : um estudo multicêntrico / Thamiris de Castro Abrantes da  
Silva. -- 2022.

72 f. : il.

Orientador: Ricardo Alves Mesquita.  
Coorientadora: Aline Corrêa Abrahão.

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

1. Linfoma não Hodgkin. 2. Linfoma de células T periférico. 3. Linfoma extranodal de células T-NK. 4. Boca. 5. Orofaringe. I. Mesquita, Ricardo Alves. II. Abrahão, Aline Corrêa. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047



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

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### LINFOMAS DE CÉLULAS T/NK DAS REGIÕES ORAL E MAXILOFACIAL: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO

**THAMIRIS DE CASTRO ABRANTES DA SILVA**

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 27 de outubro de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Ricardo Alves de Mesquita - Orientador  
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof(a). Aline Corrêa Abrahão  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof(a). Felipe Paiva Fonseca  
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof(a). Bruno Augusto Benevenuto de Andrade  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Belo Horizonte, 27 de outubro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Felipe Paiva Fonseca, Professor do Magistério Superior**, em 27/10/2022, às 10:57, 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 **Aline Correa Abrahao, Usuária Externa**, em 27/10/2022, às 10:57, 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 **Bruno Augusto Benevenuto de Andrade, Usuário Externo**, em 27/10/2022, às 10:57, 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 27/10/2022, às 10:59, 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](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1786329** e o código CRC **0EDCA6C0**.

Dedico este trabalho aos meus pais, Humberto e Angelica,  
por todo o amor, incentivo e apoio incondicional.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Alves Mesquita, pela oportunidade que me foi concedida e pela confiança depositada em mim. Obrigada por todos importantes ensinamentos. Seu compromisso, profissionalismo e dedicação são, para mim, um exemplo.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Aline Corrêa Abrahão, por todo apoio e orientação ao longo desses anos, os quais foram essenciais na minha trajetória. Obrigada pela disponibilidade e confiança, desde o princípio e até hoje, que foram fundamentais na minha construção tanto profissional quanto pessoal.

Ao Prof. Dr. Felipe Paiva Fonseca e à Profa. Dra. Patrícia Carlos Caldeira que, durante as rotinas de diagnóstico, dividiram seus conhecimentos comigo, ensinando o olhar além das lentes do microscópio. E aos demais professores de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais pelos ensinamentos e acolhimento durante esse período.

Ao Prof. Dr. Mário José Romañach, à Profa. Dra. Michelle Agostini e ao Prof. Dr. Bruno Augusto Benevenuto de Andrade e ao demais professores do Departamento de Patologia e Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro por todas as oportunidades concedidas e companheirismo ao longo dos anos. Vocês foram os responsáveis por me apresentar e me inspiraram o amor pela patologia oral e por isso serei eternamente grata.

A todos os coautores e colaboradores desse trabalho, que demandou um empenho coletivo. Obrigada à toda equipe dos serviços de patologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Estadual de Campinas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Pará, Hospital Santa Rita, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Centro Clínico de Cabeza y Cuello e Hospital Herrera Llerandi. E aos professores Dr. Bruno Augusto Benevenuto de Andrade, Dr. Ricardo Alves Mesquita e Dr. Felipe Paiva Fonseca por concedê-lo a mim para apresentá-lo em minha dissertação.

Às minhas companheiras de turma Nathália Rodrigues, Ana Carolina Pondé, Raphaella Alvarenga e Raquel Brant pelos trabalhos e disciplinas realizados em

conjunto e, principalmente, pela preocupação e apoio constantes. Agradeço também a Maria Sissa Sant'Anna e Sicília Rezende e aos demais colegas de pós-graduação, dividir todos esses momentos com vocês tornaram essa jornada mais leve e agradável.

À Thamyres Fonseca, minha homônima e amiga, cujo apoio foi mais do que fundamental nesse trajeto. Obrigada por dividir comigo minhas conquistas e felicidades, mas principalmente por ajudar nas angústias e momentos difíceis. Desde o início até o fim.

Àqueles que são minha base: minha amada família, meus pais Angelica Castro e Humberto Abrantes e meu irmão Lucas Abrantes, por todo amor incondicional, carinho, compreensão e apoio em tantos momentos difíceis desta caminhada. Ao meu amor, Arthur Barcellos, por ser sempre meu porto seguro e meu maior fã. Aos meus amigos pelo companheirismo e compreensão, e por sempre acreditarem em mim, estar com vocês também foi fundamental para tornarem os dias melhores.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

*“Faça o teu melhor, na condição que você tem, enquanto  
você não tem condições melhores, para fazer melhor  
ainda”*

Mário Sérgio Cortella

## RESUMO

Os linfomas representam um grupo importante, complexo e heterogêneo de distúrbios proliferativos malignos originados a partir das células do tecido linfoide. Os linfomas de células T/NK maduras representam 12,7% a 26,2% dos linfomas não-Hodgkin, são condições relativamente raras, e a incidência da maioria das neoplasias aumenta com a idade. Portanto, o objetivo desse estudo é avaliar as características clinicopatológicas e imunoistoquímicas de uma série de linfomas de células T/NK maduras que acometem as regiões oral e maxilofacial e fornecer uma revisão atualizada da literatura sobre as bases biológicas desse grupo de doenças malignas. Casos diagnosticados como linfomas maduros de células T/NK afetando a região oral e maxilofacial foram recuperados retrospectivamente de seis centros de patologia oral e maxilofacial, e seus diagnósticos foram confirmados por meio de lâminas coradas com hematoxilina e eosina, reações imuno-histoquímicas e hibridização in situ para detecção do vírus Epstein-Barr (EBV). Um total de 22 casos foram incluídos neste estudo. Onze (50%) consistiam em linfomas extranodais de células T/NK, tipo nasal; oito (36,4%) eram linfomas periféricos de células T, sem outra especificação; dois (9,1%) eram leucemia/linfomas de células T, tipo adulto e um (4,5%) era um linfoma anaplásico de grandes células ALK-positivo. No geral, houve predomínio do sexo masculino, com média de idade de 55 anos. O palato foi o local mais acometido (50%), e os tumores geralmente se apresentavam como úlceras destrutivas e dolorosas. O EBV estava presente em todos os casos de linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal, mas estava ausente nos outros subtipos.

**Palavras-chave:** Linfoma não-Hodgkin. Linfoma periférico de células T. Linfoma extranodal de células T/NK. Cavidade oral. Orofaringe.

## ABSTRACT

### **T/NK cell lymphomas of the oral and maxillofacial regions: a multicenter study**

Lymphomas represent an important, complex, and heterogeneous group of malignant proliferative disorders arising from lymphoid tissue cells. Mature T/NK cell lymphomas represent 12.7% to 26.2% of non-Hodgkin lymphomas, are relatively rare conditions, and the incidence of most neoplasms increases with age. Therefore, the aim of this study is to evaluate the clinicopathological and immunohistochemical characteristics of a series of mature T/NK cell lymphomas that affect the oral and maxillofacial regions and to provide an updated review of the literature on the biological basis of this group of malignancies. Cases diagnosed as mature T/NK cell lymphomas affecting the oral and maxillofacial region were retrospectively retrieved from six oral and maxillofacial pathology centers, and their diagnoses were confirmed by hematoxylin-and-eosin-stained slides, immunohistochemical reactions, and in situ hybridization for detection of Epstein-Barr virus (EBV). A total of 22 cases were included in this study. Eleven (50%) consisted of extranodal T/NK cell lymphomas, nasal type; eight (36.4%) were peripheral T-cell lymphomas, not otherwise specified; two (9.1%) were T-cell leukemia/lymphomas, adult type and one (4.5%) was an ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. Overall, there was a predominance of males, with a mean age of 55 years. The palate was the most affected site (50%), and the tumors usually presented as destructive and painful ulcers. EBV was present in all cases of nasal type extranodal T/NK cell lymphoma but was absent in the other subtypes.

**Keywords:** Non-Hodgkin lymphoma. Peripheral T-cell lymphomas. Extranodal T/NK cell lymphoma. Oral cavity. Oropharynx.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura A - Frequências relativas de linfomas de células T/NK maduras..... 32

Figure 1 - Clinical, histopathological, and immunohistochemical features of extranodal NK/T-cell lymphomas, nasal type (cases #6, #9, #10). (A) A 57-year-old Brazilian man showing a symptomatic and destructive palatal ulcer with bone exposure and erythematous areas covered with necrotic yellowish tissue. (B) A 75-year-old Brazilian man with an extensive exophytic, erythematous, nodular lesion with yellowish necrotic areas in the anterior maxilla, extending to the upper lip. (C-D) Histopathological features revealed a diffuse sheet of medium-size lymphoid cells with monotonous appearance showing hyperchromatic and rounded nuclei. (E) The neoplastic cell infiltrate has an angiocentric and angio-destructive characteristic. (F) Perivascular hyaline necrosis (fibrinoid changes in the blood vessel wall) may be found (haematoxylin and eosin, original magnification  $\times 5$ ,  $\times 10$  and  $\times 20$ ). Tumour cells were positive for (G) CD43, (H) granzyme B, (I) perforin, (J) CD56, and (K) CD3 (DAB, original magnification  $\times 20$  and  $\times 40$ ). (L) *In situ* hybridization for EBV-encoded small RNA (EBER). Tumour cells show nuclear labelling (EBER, original magnification  $\times 40$ ). ..... 58

Figure 2 - Clinical and histopathological features of peripheral T-cell lymphomas, NOS (cases #12 and #15). (A) A 57-year-old Brazilian man with a large, irregular, and ulcerated lesion with a yellowish necrotic region in the anterior palate and vestibule lasting 15 days. (B) A 63-year-old Brazilian woman showing a painful swelling in the left submandibular region with four months of evolution. (C, D) Histopathological features revealed a diffuse infiltrate of lymphoid cells with a large, hyperchromatic, and evident nucleolus with scant cytoplasm. In other areas, the lymphoid cells are small and may have a plasmablastic/plasmacytoid appearance (red arrows) (haematoxylin and eosin, original magnification  $\times 40$ ). ..... 59

Figure 3 - Clinical, histopathological, and immunohistochemical features of adult T-cell leukaemia/lymphoma (case #20). (A) A 36-year-old Brazilian woman with an asymptomatic swelling with smooth surface and erythematous areas involving the right superior vestibule, of one-month duration. (B) The lesion progressed rapidly and involved the oropharynx. In the tonsils, the lesion was a mass with an irregular surface and erythematous aspect. (C, D) Histopathological features revealed pleomorphic lymphoid cells of small to medium size with rounded and hyperchromatic nuclei, intermingled with cerebriform giant cells (red arrow) (haematoxylin and eosin, original magnification  $\times 40$ ). Tumour cells were positively immunostained for (E) CD3, (F) CD25, (G) CD2, and (H) CD4. (DAB, original magnification  $\times 40$ ). ..... 60

Figure 4 - Clinical, histopathological and immunohistochemical features of an anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive (case #22). (A) A 37-year-old Guatemalan man showing a granulomatous mass in the right nasal wing, obstructing the nose unilaterally. (B) Histopathological features revealed pleomorphic cells with a hyperchromatic or evident nucleolus of medium to large size or eccentric kidney/horseshoe-shaped nuclei [(C) (red arrow)] containing abundant basophilic cytoplasm. Atypical mitoses are present. (haematoxylin and eosin, original magnification  $\times 20$  and  $\times 40$ ). Tumour cells were immunostained positively for (D) CD3, (E) CD30, and (F) ALK (DAB, original magnification  $\times 40$ ). ..... 61

## LISTA DE TABELAS

Tabela A - Classificação dos LNH, IPFA (1966) .....	20
Tabela B – Classificação dos LNH, Lukes & Collins (1974) .....	20
Tabela C - Classificação de Kiel .....	21
Tabela D - Classificação dos LNH, OMS (1976) .....	22
Tabela E - Classificação REAL .....	23
Tabela F - Classificação das neoplasias do tecido linfoide, OMS (2001) .....	26
Tabela G – Classificação das neoplasias de células T/NK maduras, OMS (2017) .....	27
Table 1 - Clinicopathological and immunohistochemical findings of mature T/NK-cell neoplasms in the oral and maxillofacial region. ....	56
Tabela H - Classificação das neoplasias do tecido linfoide, OMS (2017) .....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALCL	<i>"Anaplastic Large Cell Lymphoma"</i>
ALK	<i>"Anaplastic Large Cell Lymphoma Kinase Protein"</i>
ATLL	<i>"Adult T-cell Leukaemia/Lymphomas"</i>
C	Celsius
CD	<i>"Cluster of Differentiation"</i>
DPCP	Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas
EBER	<i>"Epstein-Barr Encoded Early RNAs"</i>
EBV	<i>"Epstein-Barr Virus"</i>
EDTA	<i>"EtyleneDiamine-Tetraacetic Acid"</i>
ENKTCL-NT	<i>"Extranodal NK/T Cell Lymphomas, Nasal Type"</i>
EUA	Estados Unidos da América
HSR	Hospital Santa Rita
HTLV-1	<i>"Human T-Lymphotropic Virus 1"</i>
IL	Illinois
ILSG	<i>"International Lymphoma Study Group"</i>
Inc	<i>"Incorporated"</i>
IPFA	Instituto de Patologia das Forças Armadas
ISH	<i>"In Situ Hybridization"</i>
LAGC	Linfoma Anaplásico de Grandes Células
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
LECTNK-TN	Linfoma Extranodal de Células T/NK, Tipo Nasal
LCT-TA	Linfoma de Células T, Tipo Adulto
LCA	<i>"Leukocyte Common Antigen"</i>
LPCT	Linfoma Periférico de Células T
Ltda	Limitada
ml:	Mililitro
NHL	<i>"non-Hodgkin lymphomas"</i>
NK	<i>"natural killer"</i>
NOS	<i>"Not Otherwise Specified"</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde

pH	Potencial Hidrogeniônico
PNA	<i>"Peptide Nucleic Acid"</i>
PTCL	<i>"Peripheral T-cell Lymphomas"</i>
SOE	Sem Outra Especificação
SPSS	<i>"Social Package for the Social Sciences"</i>
TCR	<i>"T-Cell receptor"</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFPA	Universidade Federal do Pará
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WHO	<i>"World Health Organization"</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcento
°	Graus
+	Positivo
-	Negativo
±	Mais ou menos
>	Maior que
<	Menor que
=	Igual
μM	Micrômetro
n	Amostra
No	Número
®	Marca registrada

## SUMÁRIO

1.	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
1.1	Conceitos básicos de imunologia.....	17
1.2	Classificação das neoplasias de células T/NK.....	19
1.3	Linfoma periférico de células T, sem outra especificação.....	28
1.4	Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal.....	28
1.5	Linfoma/ leucemia de células T, tipo adulto.....	29
1.6	Linfoma anaplásico de grandes células ALK-positivo.....	31
1.7	Epidemiologia.....	33
2.	<b>OBJETIVO</b> .....	36
2.1.	Objetivo geral.....	36
2.2.	Objetivos específicos.....	36
3.	<b>METODOLOGIA</b> .....	37
3.1.	Desenho do estudo .....	37
3.2.	Aspectos éticos.....	37
3.3.	Amostragem.....	37
3.4.	Critérios de elegibilidade.....	37
3.5.	Coleta de dados.....	38
3.6.	Imunoistoquímica.....	38
3.7.	Hibridização <i>in situ</i> .....	40
3.8.	Análise estatística.....	40
4.	<b>ARTIGO</b> .....	41
5.	<b>CONCLUSÃO</b> .....	62
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	63
	<b>APÊNDICE A</b> .....	66
	<b>ANEXO A</b> .....	70

## 1 INTRODUÇÃO

Os linfomas representam grupo importante, complexo e heterogêneo de distúrbios proliferativos malignos originados a partir das células do tecido linfoide (JAFFE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017). As neoplasias de células B e células T/NK são tumores clonais de células B maduras e imaturas, células T ou células NK em vários estágios de diferenciação, respectivamente. Como as células NK estão intimamente relacionadas e compartilham algumas propriedades imunofenóticas e funcionais com as células T, essas duas classes de neoplasias são consideradas em conjunto (JAFFE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017). O diagnóstico de neoplasias de células T/NK maduras localizadas nas regiões oral e maxilofaciais é desafiador devido à sua raridade, heterogeneidade morfológica e imunofenótipo complexo, com poucos dados disponíveis descrevendo seus aspectos clínicos e morfológicos (JAFFE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017).

### 1.1 Conceitos básicos de imunologia

O sistema imune consiste em grupos de células, tecidos e órgãos que monitoram as superfícies do corpo, os compartimentos de fluidos internos e reagem à presença de substâncias potencialmente nocivas (ROSS; PAWLINA, 2011). A defesa contra microrganismos é mediada por respostas sequenciais e coordenadas que são denominadas imunidade inata e adaptativa. O sistema imune inato representa a primeira linha de defesa contra microrganismos nocivos. Os principais componentes da imunidade inata são barreiras físicas e químicas, células fagocíticas como neutrófilos e macrófagos, células dendríticas, mastócitos e células exterminadoras-naturais (células NK, do inglês, *natural killer*). O sistema imune adaptativo fornece defesas específicas aos antígenos alvo e possui propriedades de especificidade, diversidade, memória e autotolerância. Os linfócitos são as principais células do sistema imune e na resposta imune adaptativa (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; ROSS; PAWLINA, 2011).

As diferentes células do tecido linfoide e hematopoiético possuem moléculas únicas na superfície e são identificados por agrupamento específico de diferenciação (CD, do inglês, *cluster of differentiation*). Esses marcadores específicos são

designados por números de acordo com um sistema internacional que os relaciona com antígenos expressos em diferentes estágios de diferenciação (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; JAFFE et al., 2017; ROSS; PAWLINA, 2011). As moléculas CD podem ser visualizadas por métodos imunistoquímicos usando anticorpos e são úteis na identificação dos subtipos específicos de células linfoides ou hematopoiéticas. Alguns marcadores CD são expressos ao longo de toda a vida celular, outros são expressos apenas durante uma fase da diferenciação ou durante a ativação celular (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; JAFFE et al., 2017; ROSS; PAWLINA, 2011).

Os linfócitos são subdivididos em três grandes grupos: linfócitos B, linfócitos T e células NK. Os linfócitos B são assim chamados porque foram reconhecidos pela primeira vez como uma população separada na bolsa de Fabricius em aves. Possuem vida útil variável e estão envolvidos na produção e secreção de vários anticorpos, também chamados de imunoglobulinas, as proteínas envolvidas na resposta humoral/adaptativa. Células B representam cerca de 20 a 30% dos linfócitos circulantes e seus marcadores são CD9, CD19 e CD20 (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; JAFFE et al., 2017; ROSS; PAWLINA, 2011). Linfócitos T são nomeados em referência ao timo, local onde sofrem diferenciação. Os linfócitos T possuem uma longa vida útil e estão envolvidos na imunidade mediada por células. Células T representam 60% a 80% dos linfócitos leves circulantes e expressam marcadores CD2, CD3, CD5, CD7 e receptores de células T (TCR), entretanto eles são subclassificados de acordo com a presença ou ausência de dois outros importantes marcadores de superfície: CD4 (linfócitos T auxiliares) e CD8 (linfócitos T citotóxicos) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; JAFFE et al., 2017; ROSS; PAWLINA, 2011). Células NK (do inglês, *natural killer*) são nomeadas a partir de sua habilidade em eliminar alguns tipos de células-alvo, e constituem cerca de 5 a 10% dos linfócitos circulantes e expressam marcadores específicos CD56 e CD94. Células NK possuem morfologia linfoide e funções efetoras similares as das células T, porém desprovidas de receptores antigênicos de célula T e não sofrem maturação no timo. Entretanto, durante seu desenvolvimento elas são geneticamente programadas para reconhecer células mutadas e eliminam o alvo – num jeito de similar que linfócitos T citotóxicos CD8+ – ao induzir o processo de apoptose (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; JAFFE et al., 2017; ROSS; PAWLINA, 2011).

## 1.2 Classificação Neoplasias de Células T/NK

A classificação é a linguagem da medicina; as doenças devem ser descritas, definidas e nomeadas antes de serem diagnosticadas, tratadas e estudadas. Um consenso nas definições e terminologia é essencial tanto para a prática clínica quanto para a investigação. Uma classificação deve conter doenças que são claramente definidas, clinicamente distintas e não sobrepostas (ou seja, mutuamente exclusivas) e que juntas constituem todas as entidades conhecidas (ou seja, são coletivamente exaustivas). Uma classificação deve fornecer uma base para investigação futura e deve ser capaz de incorporar novas informações à medida que se tornam disponíveis. A classificação de doenças envolve dois processos distintos: descoberta de classe (o processo de identificar categorias de doenças) e predição de classe (o processo de determinar a qual categoria os casos individuais pertencem). O trabalho dos patologistas é essencial para ambos os processos (SWERDLOW et al., 2017).

Os linfomas possuem duas grandes classes, Linfoma de Hodgkin e Linfoma não-Hodgkin (LNH). Nomeado em homenagem à Thomas Hodgkin, que descreveu pela primeira vez a doença em 1832 (HODGKIN, 1832), o linfoma de Hodgkin representa um grupo de neoplasias malignas linfoproliferativas que possui acometimento exclusivamente nos linfonodos e possui características microscópicas específicas. As outras neoplasias que não apresentavam estas características passaram a ser denominadas linfomas não-Hodgkin (LNH). Os LNH, no entanto, compreendem um grupo extenso e diverso de malignidades de histogênese e diferenciação linforreticulares e podem apresentar acometimento dentro do tecido linfoide ou extranodal, sendo assim, todos os linfomas que acometem as regiões oral e maxilofacial são LNH. A primeira tentativa de delinear subcategorias de linfomas foi feita por autores europeus em 1893 (DRESCHFELD, 1893; KRUNDRAT, 1893) que reconheceram a Doença de Hodgkin (linfoma de Hodgkin) e o linfossarcoma (linfoma não-Hodgkin) como entidades únicas e distintas. A partir desta data e até os dias atuais, os LNH passaram a ser considerados como um grupo separado de lesões, em termos de comportamento biológico, patologia e tratamento (JAFFE et al., 2001, 2017; MESQUITA, 2002; SWERDLOW et al., 2017).

A primeira classificação dos LNH foi publicada no fascículo do Instituto de Patologia das Forças Armadas (IPFA) intitulado "Tumores do Sistema Hematopoiético" (RAPPAPORT, 1966a) utilizando critérios morfológicos quanto ao padrão de crescimento: difuso ou nodular, e aspectos citológicos (TABELA A). Essa classificação foi amplamente utilizada devido sua simplicidade e sofreu diversas adaptações por diferentes autores ao longo dos anos (BERARD, C. W.; DORFMAN,

1974; NATHWANI; KIM; RAPPAPORT, 1976; RAPPAPORT, 1966b). Entretanto, em função do grande avanço da imunologia no conhecimento funcional e estrutural do tecido linfóide e a diversidade funcional dos linfócitos, os outros sistemas de classificação para os LNH foram propostos.

Tabela A: Classificação dos LNH, IPFA (1966)

<b>Linfoma Nodular</b>	<b>Linfoma Difuso</b>
Linfoma linfocítico, bem diferenciado	Linfoma linfocítico, bem diferenciado
Linfoma linfocítico, pouco diferenciado	Linfoma linfocítico, pouco diferenciado
Linfoma histiocítico e linfocítico	Linfoma histiocítico e linfocítico
Linfoma histiocítico	Linfoma histiocítico
Linfoma indiferenciado	Linfoma indiferenciado

Fonte: Adaptado de “*Tumors of the Hematopoietic System*” (RAPPAPORT, 1966<sup>a</sup>).

Em 1974, Lukes & Collins (LUKES; COLLINS, 1974) propuseram um sistema de classificação com cinco tipos histológicos de LNH (TABELA B), onde os subtipos são definidos principalmente pelos aspectos morfológicos, como a formação de folículos pelas células neoplásicas, mostraram ser um indicador de linfomas de origem de células B, entretanto as características celulares nos linfomas de padrão difuso não foram suficientes para determinar um fenótipo de linhagem B ou T (LUKES; COLLINS, 1974).

Tabela B: Classificação dos LNH, Lukes & Collins (1974)

<b>Linfoma tipo Célula não-definida</b>	
<b>Tipos Célula T</b>	<b>Tipos Células B</b>
Linfoma linfocítico, tipo célula T	Linfoma linfocítico, tipo célula B
Micose fungoide/Síndrome de Sézary (cerebriforme), tipo célula T	Linfoma linfocítico plasmocitoide, tipo célula B
Linfoma linfocítico convoluto, tipo célula T	Linfomas de células do centro folicular, de pequenas células clivadas, de grandes células clivadas, de pequenas células não-clivadas ou de grandes células não-clivadas
Sarcoma imunoblástico, tipo célula T	Subtipo Folicular Subtipo Folicular e difuso Subtipo Difuso Subtipo Esclerótico, com folículos Subtipo Esclerótico, sem folículos

---

**Linfoma Histiocítico**


---

**Linfoma Maligno, não-classificado**


---

Fonte: Adaptado de “*Immunologic characterization of human malignant Lymphomas*” (LUKES; COLLINS, 1974).

A classificação de Kiel (LENNERT, 1975; LENNERT, K., STEIN, H.; KAISERLING, 1975) foi proposta em 1975, levando-se em consideração os critérios de patologia geral, hematologia e o comportamento clínico dos LNH. A forma dos núcleos foi utilizada para caracterizar as células linfóides e seus rótulos diagnósticos indicavam se um linfoma é composto de células B, células T ou células "indefinidas". Neste sistema, os LNH foram divididos em dois grandes grupos: 1) linfomas de baixo grau de malignidade, geralmente compostos de pequenas células, e 2) de alto grau de malignidade, são compostos predominantemente por células de tamanho médio a grande. Dentro destes dois grandes grupos as entidades foram separadas de acordo com as características morfológicas (TABELA C) (LENNERT, 1975; LENNERT, K., STEIN, H.; KAISERLING, 1975). Em 1976, a OMS publicou um fascículo sobre neoplasias dos tecidos linfóides e hematopoiéticos compondo a série “*International Histological Classification of Tumours*” (MATHE; RAPPAPORT, 1976), nesta classificação, os LNH recebem a denominação de linfossarcomas e são subdivididos de acordo com os aspectos morfológicos. Nesta classificação a natureza precisa das células neoplásicas não é bem estabelecida em todas as entidades discriminadas (MATHE; RAPPAPORT, 1976) (TABELA D).

Tabela C: Classificação de Kiel.

<b>Linfoma Maligno de Baixo Grau de Malignidade</b>	<b>Linfoma Maligno de Alto Grau de Malignidade</b>
Linfoma linfocítico/leucemia linfocítica crônica	Linfoma centroblástico
Linfoma linfoplasmocitóide	Linfoma linfoblástico, tipo Burkitt
Linfoma centrocítico	Linfoma linfoblástico, tipo célula convoluta
Linfoma folicular centrocítico-centroblasto, com esclerose	Linfoma linfoblástico, outros (não-classificado)
Linfoma folicular centrocítico-centroblasto, sem esclerose	Linfoma imunoblástico
Linfoma difuso e folicular centrocítico-centroblasto, com esclerose	Linfoma maligno de alto grau, não-classificado
Linfoma difuso e folicular centrocítico-centroblasto, sem esclerose	

---

Linfoma difuso centrocítico-centroblasto	<b>Linfoma Maligno, não-Classificado</b>
Linfoma maligno de baixo grau, não-classificado	<b>Linfoma Composto</b>

Fonte: Adaptado de “*Morphology and classification of malignant lymphomas*” (LENNERT, 1975).

O Grupo Internacional de Estudos de Linfomas (ILSG - “*International Lymphoma Study Group*”), composto por hematopatologistas de todo o mundo, propôs em 1994 uma nova classificação das neoplasias de tecido linfoide (HARRIS et al., 1994). Resultado de diversas reuniões entre a Sociedade Americana de Hematopatologia e a Associação Europeia de Hematopatologia, a classificação foi denominada com a sigla REAL (“*Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasm*”) que teve como princípio definir doenças “reais” que poderiam ser reconhecidas pelos patologistas usando as técnicas disponíveis e que pareciam ser entidades clínicas distintas (HARRIS et al., 1994). A classificação REAL, assim como a classificação de Kiel, considerou a importância da morfologia e da imunohistoquímica. Identifica-se três grandes grupos de neoplasias do tecido linfoide: 1) neoplasias linfoides de células B, 2) neoplasias linfoides de células T e NK (TABELA E), e 3) linfoma de Hodgkin. Dentro destes três grupos, outras três categorias são propostas: 1) neoplasias definitivas, 2) neoplasias provisórias e 3) neoplasias não-classificadas (HARRIS et al., 1994).

Tabela D: Classificação dos LNH, OMS (1976)

<b>Linfossarcoma Nodular</b>
Linfossarcoma nodular, prolinfocítico
Linfossarcoma nodular, linfoblástico-prolinfocítico
<b>Linfossarcoma Difuso</b>
Linfossarcoma difuso, linfocítico
Linfossarcoma difuso, linfoplasmocítico
Linfossarcoma difuso, prolinfocítico
Linfossarcoma difuso, linfoblástico-prolinfocítico
Linfossarcoma difuso, linfoblástico
Linfossarcoma difuso, imunoblástico
Linfossarcoma difuso, tumor de Burkitt
Micose fungoide
Plasmocitoma
Reticulossarcoma
Linfoma maligno, não-classificado

### Linfoma composto

Fonte: Adaptado de “*Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues*” (MATHE; RAPPAPORT, 1976).

Em vista disto, o ILSG começou a desenvolver, a partir de 1995, uma classificação para a OMS, seguindo os princípios definidos na classificação da REAL (HARRIS et al., 1994). A terceira edição da classificação da OMS dos tumores dos tecidos linfóide e hematopoiético foi publicada em 2001 e foi a primeira classificação de consenso mundial das malignidades hematológicas. Ela subdivide as neoplasias de acordo com a linhagem celular: mieloide, linfóide, histiocítica e células dendríticas, e mastocítica; e dentro de cada categoria as entidades são definidas de acordo com a combinação de aspectos clínicos, morfológicos, imunofenotípicos e genéticos.

Tabela E: Classificação REAL

---

#### **Neoplasias de Células Linfóides B**

---

##### **Neoplasias de Células Linfóides B Precursoras**

Linfoma/Leucemia linfoblástico (a) de precursor B

##### **Neoplasias de Células Linfóides B Periféricas**

Leucemia linfocítica crônica de células B/Leucemia prolinfocítica/Linfoma linfocítico

Linfoma linfoplasmocítico/Imunocitoma

Linfoma de células do manto

Linfoma de células do centro folicular, folicular

Graus citológicos provisórios: Grau I (pequenas células), Grau II (pequenas e grandes células) e Grau III (grandes células)

Subtipo provisório: Difuso, predominantemente de pequenas células

Linfoma de células B da zona marginal

Extranodal (tipo MALT com ou sem células B monocitóides)

Subtipo provisório: Nodal (com ou sem células B monocitóides)

Entidade provisória: Linfoma esplênico da zona marginal (com ou sem linfócitos vilosos)

Tricoleucemia

Mieloma plasmocítico/Plasmocitoma

Linfoma difuso de grandes células B

Subtipo: Linfoma primário mediastinal (tímico) de células B

Linfoma de Burkitt

Entidade provisória: Linfoma de alto grau de células B, semelhante ao Burkitt

---

#### **Neoplasias de Células Linfóides T e NK**

---

##### **Neoplasias de Células Linfóides T Precursoras**

Linfoma/Leucemia linfoblástico (a) de precursor T

### **Neoplasias de Células Linfoides T /NK Periféricas**

Leucemia linfocítica crônica de células T/leucemia prolinfocítica

Leucemia linfocítica de grandes células granulares

Tipo célula T

Tipo célula NK

Micose fungoide/Síndrome de Sézary

Linfoma de células T periféricas, não-especificado\*

Categorias citológicas provisórias: Células de tamanho médio, células de tamanho médio e grandes células, grandes células e célula linfo-epitelióide

Subtipos provisórios:

Linfoma de células T $\gamma\delta$  hepato-esplênico Linfoma de células T subcutâneo paniculítico

Linfoma de células T angioimunoblástico

Linfoma angiocêntrico

Linfoma de células T intestinal (com ou sem enteropatia)

Linfoma/Leucemia de células T do adulto

Linfoma anaplásico de grandes células

Tipos: CD30+, célula T ou “null” célula

Entidade provisória: Linfoma anaplásico de grandes células, semelhante ao Hodgkin

---

### **Linfoma de Hodgkin**

Linfoma de Hodgkin, predominância linfocítica

Linfoma de Hodgkin, esclerose nodular

Linfoma de Hodgkin, celularidade mista

Linfoma de Hodgkin, depleção linfocítica

Entidade provisória: Linfoma de Hodgkin clássico, rico em linfócitos

---

Fonte: Adaptado de “*A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group*” (HARRIS et al., 1994).

Na classificação da OMS (2001) (JAFFE et al., 2001) são reconhecidos três grandes grupos de neoplasias do tecido linfoide: neoplasias de células linfoides B, neoplasias de células linfoides T/NK (TABELA F) e linfoma de Hodgkin. Linfomas e leucemias são incluídos nesta classificação, uma vez que as fases sólida e circulante da neoplasia são presentes em muitos casos. Para as neoplasias do tecido linfoide a célula de origem representa o estagiou de diferenciação das células linfoides. Dentro do grupo de neoplasias de células linfoides B ou T e NK, duas grandes categorias são reconhecidas: neoplasias precursoras, que correspondem ao estágio inicial de diferenciação das células linfoides; e as neoplasias maduras ou periféricas, que correspondem ao estágio de diferenciação mais avançado das células linfoides (JAFFE et al., 2001; MESQUITA, 2002).

Desde então, inúmeras investigações básicas e clínicas, levaram a muitos avanços no campo que justificavam uma atualização da classificação. Contribuições importantes foram feitas através da aplicação de tecnologias genéticas de alto rendimento, como perfil de expressão gênica e sequenciamento de próxima geração. A mais recente classificação da OMS (2017) (SWERDLOW et al., 2017) (APÊNDICE A), leva em consideração essas tecnologias que levaram a novas ferramentas diagnósticas e revelaram novos mecanismos de tumorigênese e novos potenciais alvos terapêuticos.

Um importante componente importante desse processo de classificação é a noção que, embora os patologistas devam assumir a responsabilidade primária pelo desenvolvimento de uma classificação, o envolvimento dos clínicos também é essencial, para garantir a utilidade e aceitação da classificação na prática diária (JAFFE et al., 2001; SWERDLOW et al., 2017). Quando a 3ª edição da classificação da OMS foi publicada em 2001 (JAFFE et al., 2001; SWERDLOW et al., 2017), os proponentes anteriores de outras classificações de neoplasias hematológicas concordaram em aceitar e usar a nova classificação, encerrando décadas de controvérsia sobre a classificação desses tumores (SWERDLOW et al., 2017).

Tabela F: Classificação das neoplasias do tecido linfoide, OMS (2001)

<b>Neoplasias de Células Linfoides B</b>	<b>Neoplasias de Células Linfoides T e NK</b>
<b>Neoplasias de Células Linfoides B Precursoras</b>	<b>Neoplasias de Células Linfoides T Precursoras</b>
Linfoma/Leucemia linfoblástico (a) de precursor B	Linfoma/Leucemia linfoblástico (a) de precursor T
<b>Neoplasias de Células Linfoides B Maduras</b>	Linfoma de células NK blásticas
Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico	<b>Neoplasias de células T/NK maduras</b>
Leucemia prolinfocítica de células B	Leucemia prolinfocítica de células T
Linfoma linfoplasmocítico	Leucemia linfocítica de grandes células T granulares
Linfoma esplênico da zona marginal	Leucemia de células NK agressiva
Tricoleucemia	Linfoma/Leucemia de células T do adulto
Mieloma plasmocítico	Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal
Plasmocitoma solitário do osso	Linfoma de células T enteropático
Plasmocitoma extraósseo	Linfoma de células T hepato-esplênico
Linfoma de células B da zona marginal extranodal do tecido linfoide associado à mucosa (Linfoma MALT)	Linfoma de células T subcutâneo paniculítico
Linfoma de células B da zona marginal nodal	Micose fungoide
Linfoma folicular	Síndrome de Sézary
Linfoma de células do manto	Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas
Linfoma difuso de grandes células B	Linfoma periférico de células T, não-especificado
Linfoma mediastinal (tímico) de grandes células B	Linfoma de células T angioimunoblástico
Linfoma intravascular de grandes células B	Linfoma anaplásico de grandes células
Linfoma primário de efusões	<b>Proliferação de Células Linfoides T de Potencial Maligno Incerto</b>
Linfoma/Leucemia de Burkitt	Papulose linfomatoide
<b>Proliferações de Células Linfoides B de Potencial Maligno Incerto</b>	
Granulomatose linfomatóide	
Doença linfoproliferativa pós-transplante polimórfica	
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	
Linfoma de Hodgkin, predominância linfocítica nodular	
Linfoma de Hodgkin clássico	
Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular	
Linfoma de Hodgkin clássico, rico em linfócitos	
Linfoma de Hodgkin clássico, celularidade mista	
Linfoma de Hodgkin clássico, depleção linfocítica	

Fonte: Adaptado de "World Health Organization Classification of Tumours" (JAFFE et al., 2001).

Tabela G: Classificação das neoplasias de células T/NK maduras, OMS (2017)\*

Neoplasias de Células T/NK Maduras, OMS 2017	
Leucemia prolinfocítica de células T	Micose fungoide
Leucemia linfocítica granular grande de células T	Síndrome de Sézary
Doença linfoproliferativa crônica de células NK	Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30-positivas
Leucemia agressiva de células NK	Papulose linfomatóide
Doenças linfoproliferativas de células T e células NK positivas para EBV da infância	Linfoma cutâneo primário anaplásico de grandes células
Linfoma sistêmico de células T EBV+ da infância	Linfomas cutâneos primários de células T periféricos, subtipos raros
Infecção crônica ativa por EBV do tipo de células T/NK, forma sistêmica	Linfoma cutâneo primário de células T gama delta
Distúrbio linfoproliferativo tipo hidroa vaciniforme	Linfoma cutâneo primário de células T citotóxicas epidermotrópicas agressivas CDS-positivas
Alergia grave à picada de mosquito	Linfoma cutâneo primário de células T CDS positivo acral
Leucemia/linfoma de células T adultas	Distúrbio linfoproliferativo cutâneo primário de células T CD4+ pequenas/médias
Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal	Linfoma periférico de células T, SOE
Linfoma intestinal de células T	Linfoma angioimunoblástico de células T e outros linfomas nodais de origem de células T foliculares auxiliares (TFH)
Linfoma de células T associado a enteropatia	Linfoma angioimunoblástico de células T
Linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico	Linfoma folicular de células T
Linfoma de células T intestinal, NOS	Linfoma de células T periféricas nodais com fenótipo TFH
Distúrbio linfoproliferativo de células T indolentes do trato gastrointestinal	Linfoma anaplásico de grandes células, ALK-positivo
Linfoma hepato-esplênico de células T	Linfoma anaplásico de grandes células, ALK-negativo
Linfoma subcutâneo de células T tipo paniculite	Linfoma anaplásico de grandes células associado a implante mamário

Fonte: Adaptado de "World Health Organization Classification of Tumours" (SWERDLOW et al., 2017).

\*A classificação completa das neoplasias do tecido linfoide, OMS 2017 encontra-se no APÊNDICE A.

### 1.3 Linfoma periférico de células T, sem outra especificação

O linfoma periférico de células, sem outra especificação T (LPCT-SOE) é uma categoria heterogênea de linfomas de células T maduras nodais e extranodais que não correspondem a nenhuma das entidades especificamente definidas de linfoma de células T maduras na classificação atual (TABELA G). LPCT-SOE, quase sempre se apresenta em adultos, numa proporção de 2:1 homem-mulher, e tem curso clínico agressivo (SWERDLOW et al., 2017).

Clinicamente, a maioria dos pacientes apresenta envolvimento linfonodal, mas qualquer local pode ser afetado. A doença em estágio avançado é comum, com envolvimento secundário da medula óssea, baço, fígado e tecidos extranodais. O sangue periférico às vezes está envolvido, mas a apresentação leucêmica é rara (SWERDLOW et al., 2017). As apresentações extranodais podem ocorrer, mais comumente na pele e no trato gastrointestinal. Na histopatologia, a maioria dos casos consiste em numerosas células de tamanho médio e/ou grande com núcleos irregulares, pleomórficos, hipercromáticos ou vesiculares; nucléolos proeminentes; e muitas figuras mitóticas. Células claras e células semelhantes a Reed-Sternberg também podem ser vistas. Raros casos têm predominância de pequenas células linfoides com núcleos atípicos e irregulares. Tendem a infiltrar o tecido subjacente, muitas vezes produzindo nódulos, que podem sofrer necrose central (JAFFE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017).

### 1.4 Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal

O Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal (LECTNK-TN) é um linfoma predominantemente extranodal de linhagem de células T ou NK, caracterizado por dano e destruição vascular, necrose proeminente, fenótipo citotóxico e associação com EBV (*Epstein-Barr virus*). É designado como um linfoma de células T/NK porque, embora a maioria dos casos pareça ser neoplasias de células NK genuínas, alguns casos são de linhagem de células T citotóxicas. O LECTNK-TN é mais prevalente em asiáticos e populações indígenas do México, América Central e América do Sul. Ocorre mais frequentemente em homens adultos, com uma idade média de 44-54 anos. A associação com o EBV, independentemente da origem étnica dos pacientes, sugere um papel patogênico do vírus (SWERDLOW et al., 2017).

Os LECTNK-TN podem ocorrer no contexto de imunossupressão e quase sempre tem uma apresentação extranodal. O trato aerodigestivo superior (cavidade nasal, nasofaringe, seios paranasais e palato) é o mais comumente envolvido, sendo a cavidade nasal o local prototípico de envolvimento. Os locais preferenciais de envolvimento extra nasal incluem a pele, tecidos moles, trato gastrointestinal e testículos (SWERDLOW et al., 2017). Clinicamente, pacientes apresentam sintomas de obstrução nasal ou epistaxe devido à presença de uma lesão de massa, ou com extensas lesões destrutivas da face médio-facial, e por isso a lesão era conhecida como granuloma letal de linha média. O LECTNK-TN pode estender-se a tecidos adjacentes, como nasofaringe, seios paranasais, órbitas, cavidade oral, palato e orofaringe. Sintomas sistêmicos como febre, mal-estar e perda de peso podem estar presentes e os linfonodos podem estar envolvidos como parte da doença disseminada (SWERDLOW et al., 2017).

Na histopatologia, os LECTNK-TN apresentam infiltrado linfocítico difuso, caracterizado por um crescimento angiocêntrico e angiodestrutivo. Necrose coagulativa e presença de corpos apoptóticos são achados comuns. O aspecto histopatológico é muito diverso: as células podem ser pequenas, médias, grandes ou anaplásicas. Na maioria dos casos, o linfoma é composto por células de tamanho médio ou uma mistura de células pequenas e grandes, com presença frequente de figuras mitóticas (SWERDLOW et al., 2017).

### 1.5 Linfoma/ leucemia de células T, tipo adulto

O linfoma/leucemia de células T, tipo adulto (LLCT-TA) é uma neoplasia de células T maduras, na maioria das vezes composta por células linfoides altamente pleomórficas. A doença geralmente possui ampla disseminação sistêmica e é causada pelo retrovírus humano HTLV-1 (*humano T-lymphotropic virus 1*). A maioria dos pacientes com LLCT-TA apresenta envolvimento generalizado de linfonodos, bem como envolvimento de sangue periférico, e a pele é o local de envolvimento extra linfático mais comum (envolvido em > 50% dos casos). A histopatologia mostra notável pleomorfismo, com várias variantes morfológicas descritas. As células leucêmicas geralmente apresentam uma aparência multilobulada, chamadas células florais. As células neoplásicas apresentam integração monoclonal do HTLV-1 e expressam

antígenos associados às células T (CD2, CD3, CD5), mas geralmente não possuem CD7. A maioria dos casos é CD4+ e CD8-. Ocorre apenas em adultos, com uma idade média do paciente de 58 anos. A proporção homem-mulher é de 1,5:1. LLCT-TA é uma doença sistêmica com prognóstico ruim (JAFFE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017).

A LLCT-TA afeta significativamente várias regiões do mundo, em particular no sudoeste do Japão, na bacia do Caribe e em partes da África central. A distribuição da doença está relacionada à prevalência de HTLV-1 na população e a frequência é estimada em 2,5% entre os portadores do HTLV-1. A doença tem uma longa latência, e os indivíduos afetados geralmente são expostos ao vírus muito cedo na vida. O vírus pode ser transmitido no leite materno, bem como através da exposição ao sangue periférico. O HTLV-1 está causalmente ligado à LLCT-TA, mas a infecção pelo HTLV-1 por si só não é suficiente para resultar na transformação neoplásica das células infectadas (JAFFE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017).

Clinicamente, possui apresentações diversas, as variantes identificadas são: aguda, linfomatosa, crônica e latente. A variante aguda é a mais comum e é caracterizada por uma fase leucêmica, muitas vezes com uma contagem marcadamente elevada de glóbulos brancos, erupção cutânea e linfadenopatia generalizada. A hipercalemia, com ou sem lesões ósseas líticas, é uma característica comum. Pacientes com LLCT-TA aguda apresentam doença sistêmica acompanhada de hepatoesplenomegalia e sintomas constitucionais. Leucocitose e eosinofilia são comuns. A variante linfomatosa é caracterizada por linfadenopatia proeminente, mas sem envolvimento do sangue periférico. A maioria dos pacientes apresenta doença em estágio avançado semelhante à forma aguda, embora a hipercalemia seja observada com menos frequência. Lesões cutâneas são comuns tanto na forma aguda quanto na forma linfomatosa, sendo clinicamente diversos e incluem erupções eritematosas, pápulas e nódulos, que podem apresentar ulcerações. A variante crônica está frequentemente associada a uma erupção cutânea esfoliativa. Uma linfocitose absoluta pode estar presente, mas os linfócitos atípicos não são numerosos no sangue periférico. A hipercalemia está ausente. Na variante latente, a contagem de leucócitos é normal com > 5% de células neoplásicas circulantes, as células são geralmente pequenas, com aparência normal. Os pacientes frequentemente apresentam lesões cutâneas ou pulmonares, mas não há hipercalemia. A progressão

da variante crônica ou latente para a variante aguda ocorre em 25% dos casos, geralmente após uma longa duração (JAFFE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017).

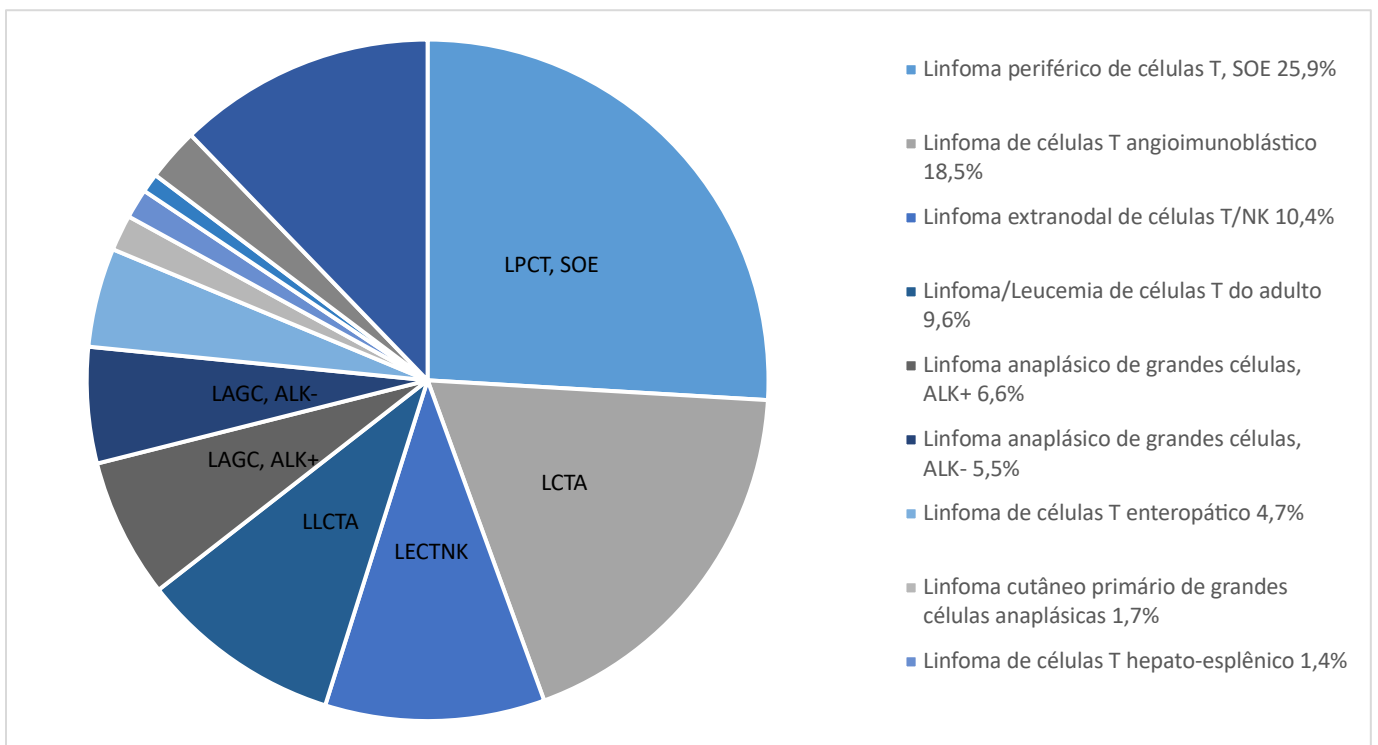
### 1.6 Linfoma anaplásico de grandes células ALK-positivo

O linfoma anaplásico de grandes células (LAGC) sistêmico possui duas entidades distintas: LAGC ALK-positivo (ALK+) e LAGC ALK-negativo (ALK-), além do LAGC cutâneo primário. O LAGC ALK+ é um linfoma de células T que consiste em células linfoides geralmente grandes e com citoplasma abundante e núcleos pleomórficos, muitas vezes em forma de ferradura, com translocação cromossômica envolvendo o gene ALK e expressão da proteína ALK e CD30 (JAFFE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017). O LAGC ALK-, possui características morfológicas e fenotípicas comparáveis, mas sem rearranjo ALK e a proteína ALK. O LAGC ALK+ é responsável por aproximadamente 3% dos linfomas não-Hodgkin adultos e 10-20% dos linfomas infantis, é mais frequente nas primeiras três décadas de vida e apresenta predominância masculina, com proporção homem/mulher de 1,5:1 (SWERDLOW et al., 2017). Já o LAGC ALK- possui pico de incidência em adultos entre 40-65 anos e com uma proporção homem-mulher de 1,5:1 (SWERDLOW et al., 2017). O LAGC ALK+ frequentemente envolve tanto linfonodos quanto sítios extranodais. Os locais extranodais mais comumente envolvidos incluem a pele, osso, tecido mole, pulmões e fígado. No LAGC ALK- os locais extranodais são menos comumente envolvidos (SWERDLOW et al., 2017).

Morfologicamente, LAGC ALK+ exibe um amplo espectro morfológico. No entanto, todos os casos contêm uma proporção variável de células grandes com núcleos excêntricos em forma de ferradura ou rim, muitas vezes com uma região eosinofílica próxima ao núcleo. Em alguns casos, os núcleos são redondos a ovais, e a proliferação parece bastante monomórfica. As células neoplásicas têm citoplasma mais abundante do que a maioria dos outros linfomas. O citoplasma pode parecer claro, basofílico ou eosinofílico (JAFFE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017). LAGC exibe uma gama muito ampla de aparências citológicas. Cinco padrões morfológicos foram reconhecidos na quarta edição da classificação da OMS (SWERDLOW et al., 2017): padrão comum, padrão linfo-histiocítico, padrão de pequenas células, padrão tipo Hodgkin e padrão composto. O padrão comum compreende cerca de 70% dos

casos, sendo composto predominantemente por grandes células pleomórficas com as características marcantes descritas anteriormente. Células neoplásicas com núcleos mais monomórficos e arredondados também ocorrem, seja como população predominante ou misturadas com as células mais pleomórficas (JAFFE et al., 2017).

Figura A: Frequências relativas de linfomas de células T/NK maduras



Fonte: Adaptado de "International T-Cell Lymphoma Project" (VOSE; NEUMANN; HARRIS, 2008)

## 1.7 Epidemiologia

Os linfomas de células T/NK maduras representam 12,7% a 26,2% dos LNH (CAO et al., 2018; LAURINI et al., 2012). As neoplasias de células T/NK maduras compreendem 31 entidades clinicopatológicas na mais recente Classificação de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides da OMS (SWERDLOW et al., 2017) (TABELA G). Neoplasias de células T/NK maduras são condições relativamente raras, e a incidência da maioria das neoplasias aumenta com a idade (CAO et al., 2018; HUE et al., 2020; KUSUKE; CUSTÓDIO; DE SOUSA, 2019; LAURINI et al., 2012). Além disso, esse grupo de doenças impõe vários desafios diagnósticos, uma vez que o imunofenótipo das neoplasias de células T/NK maduras é variável mesmo dentro de uma única entidade (JAFFE, 2001; MATUTES, 2018; SWERDLOW et al., 2017).

Os LNH são neoplasias de caráter agressivo, com altos níveis de mortalidade. Bosseti e colaboradores (2008) (BOSETTI et al., 2008) avaliaram as taxas de mortalidade por LNH em países da Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) índice de 4,1 em homens e de 2,5 em mulheres a cada 100.000 óbitos em países da União Europeia; e de 5,5 em homens e de 3,5 em mulheres a cada 100.000 óbitos nos EUA, na última década (BOSETTI et al., 2008).

O Grupo Internacional de Estudos de Linfomas, analisou a distribuição de 1.314 casos de linfomas de células T/NK e foi identificado o LPCT-SOE como o subtipo mais comum e o LECTNK-TN como o terceiro subtipo mais comum (VOSE; NEUMANN; HARRIS, 2008) (FIGURA A). Estudo prévio sobre o LNH nas Américas Central e do Sul mostrou que o LPCT foi o subtipo mais prevalente entre os linfomas de células T/NK em todos os países, exceto na Guatemala, onde o LECTNK-TN foi o mais prevalente (GUALCO et al., 2011). O LECTNK-TN também foi recentemente apontado como subtipo de linfoma de células T/NK mais prevalente na Ásia, tendo o LPCT-SOE alocado como o terceiro subtipo mais comum (YOON et al., 2021).

Cao e colaboradores (2018) avaliaram a distribuição de neoplasias linfoides no noroeste da China e observou alta incidência de linfomas de células T/NK maduras, especialmente linfoma extranodal de células T/NK, que foi a 2ª neoplasia linfoide mais comum tanto em adultos quanto em crianças (CAO et al., 2018). As neoplasias de células T/NK maduras ocuparam 26,2% (CAO et al., 2018), semelhante aos dados asiáticos anteriores, incluindo China (23,3%) (SUN et al., 2012), Coreia (16,5%) (YOON et al., 2010), Tailândia (23,0%) (SUKPANICHNANT, 2004) e Japão (24,8%)

(AOKI et al., 2008). Laurini e colaboradores (2012) (LAURINI et al., 2012) observaram maior frequência de linfomas de células T/NK maduras na América Central e do Sul (12,7%), quando comparado com a América do Norte (9,6%) (LAURINI et al., 2012).

A frequência de alguns subtipos de linfomas de células T/NK maduras está intimamente associado com regiões com alta incidência de infecções virais, como no LLCT-TA e no LECTNK-TN. O LLCT-TA tem como agente etiológico o vírus-T linfotrófico humano do tipo 1 (HTLV-1), tornando o LLCT-TA endêmico em várias regiões do mundo, especialmente no sudoeste do Japão, na bacia do Caribe e em partes da África central devido a prevalência de HTLV-1 nessas populações (MA et al., 2005; SWERDLOW et al., 2017). Nesta mesma linha, o LECTNK-TN é mais prevalente em asiáticos e populações nativas do México, América Central e América do Sul, que possuem forte associação com vírus Epstein-Barr (EBV), o qual tem sido sugerido um papel patogênico do vírus na etiologia dessa neoplasia (SÁNCHEZ-ROMERO et al., 2019; SWERDLOW et al., 2017).

Embora estudos tenham avaliado a frequência de subtipos de LNH nas Américas, Europa e Ásia, essas avaliações demonstraram diferenças nas frequências relativas de neoplasias de células T/NK maduras em diferentes regiões geográficas (BOSETTI et al., 2008; CAO et al., 2018; LAURINI et al., 2012). Além disso, estudos sobre LNH das regiões oral e maxilofacial na América Latina, particularmente no Brasil, são muito escassos.

Os estudos epidemiológicos viabilizam uma melhor percepção da distribuição e determinantes de estados relacionados com a saúde ou eventos em populações específicas e a aplicação desse para o controle dos problemas de saúde (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2011; LAST, 1993), sendo fundamentais para programas de prevenção, além de fornecerem informações que orientem o atendimento clínico da frequência de ocorrência das doenças e suas associações com fatores de risco (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2011; LAST, 1993) . Os estudos multicêntricos são estudos que ocorrem de forma simultânea por meio de um mesmo protocolo em diversas instituições e são, habitualmente, estudos de grande relevância, pois levantam dados de populações distintas, de diferentes regiões geográficas e até mesmo diferentes nacionalidades, podendo então ser interpretados e validados para a população em geral. Embora os estudos clinicopatológicos já publicados na literatura forneçam dados sobre as principais características das lesões, as variações

regionais tornam limitada a comparação desses dados entre as casuísticas de diferentes países do mundo.

Portanto, considerando a importância dos estudos epidemiológicos e multicêntricos, a raridade e importância de neoplasia de células T/NK maduras justifica-se este estudo para se ter mais dados qualificados acerca destas doenças e provendo assim mais assertiva quanto o seu diagnóstico e tratamento.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar características clinicopatológicas e imunoistoquímicas de uma série de casos de linfomas de células T/NK maduras que acometem as regiões oral e maxilofacial e fornecer uma revisão atualizada da literatura sobre as bases biológicas desse grupo de doenças.

### 2.2 Objetivos específicos

- 1) avaliar a frequência dos linfomas de células T/NK nas regiões oral e maxilofacial em diferentes centros de Patologia Oral no Brasil e na Guatemala.
- 2) avaliar as características clinicopatológicas dos linfomas de células T/NK nas regiões oral e maxilofacial.
- 3) avaliar o painel de colorações imunoistoquímicas para o diagnóstico dos linfomas de células T/NK nas regiões oral e maxilofacial.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo do tipo observacional transversal.

#### 3.2 Aspectos Éticos

Este projeto para atende às normas do Conselho Nacional de Saúde, através da Resolução 466/12, a qual estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras para as pesquisas envolvendo seres humanos. Este projeto faz parte de uma estudo mais ampla, previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais que inclui este grupo de lesões (Frequência de lesões orais e maxilofaciais em dois tipos de serviço: clínico e laboratorial; Parecer nº 3.313.870; CAAE: 10723019.0.1001.5149, ANEXO A).

#### 3.3 Amostragem

O estudo foi realizado pelo departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas (CPC) da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em Belo Horizonte, Brasil. As amostras foram coletadas do banco de dados da universidade responsável pelo estudo e em outros centros de referência em Patologia Oral & Maxilofacial das seguintes instituições: Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Brasil; Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Piracicaba, Brasil; Hospital Santa Rita (HSR), Porto Alegre, Brasil, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil; e Centro Clínico de Cabeza y Cuello, Cidade da Guatemala, Guatemala.

#### 3.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos no estudo os casos de anatomia patológica diagnosticados como linfomas de células T/NK maduras, sem restrição de período, que apresentarem

ficha laboratorial completa e material suficiente para análise histopatológica. Os diagnósticos seguiram os subtipos histopatológicos descritos na mais recente Classificação de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides da OMS (SWERDLOW et al., 2017). Os critérios de exclusão foram: casos que possuam registros com dados incompletos e/ou ilegíveis, blocos de parafina que não possuíam quantidade e qualidade consideradas satisfatórias.

### 3.5 Coleta de dados

Os dados foram obtidos a partir da revisão dos registros laboratoriais e/ou prontuários clínicos disponíveis nos arquivos dos centros participantes da pesquisa e sob responsabilidade de cada um deles, seguindo modelo disponibilizado pelo responsável pelo estudo. Foram coletadas informações sociodemográficas dos pacientes: sexo (masculino e feminino) e idade (anos); características clínicas e/ou radiográficas da lesão quando aplicáveis [localização do tumor, tamanho, apresentação clínica, coloração, superfície, aspecto radiográfico, relação com estruturas adjacentes, sintomatologia, tempo de evolução da lesão, tratamento, estado no último acompanhamento (vivo ou morto) e período de acompanhamento]. A taxa de sobrevida global é definida como o tempo desde a data do diagnóstico até a data do último seguimento ou óbito do paciente. As informações obtidas foram transcritas para uma planilha no Microsoft Excel<sup>®</sup>, e enviadas para o pesquisador responsável do estudo, para codificação das informações e confecção de um banco de dados. Não houve, sob nenhuma hipótese, perda da confidencialidade dos dados dos pacientes.

### 3.6 Imunoistoquímica

A partir dos blocos de parafina dos casos selecionados foram confeccionados cortes de 3 $\mu$ m, que foram aderidos em lâminas de vidro previamente silanizadas (3-Aminopropyl triethoxysilane, Sigma-Aldrich Brasil Ltda, São Paulo, Brasil) e submetidos à técnica da imunoistoquímica, conforme brevemente descrito a seguir.

Inicialmente as lâminas foram desparafinizadas em um banho de xilol (Proquimios Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) por 15 minutos à 60°C em estufa (Estufa

520, Fanem, São Paulo, Brasil), seguidas por um segundo banho de xilol de quinze minutos à temperatura ambiente. Em seguida foi realizada a reidratação alcoólica (Proquimios Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) dos cortes com três banhos, de três minutos cada, em álcool absoluto, um banho de três minutos em álcool 95°, um banho de três minutos em álcool 85°, e um último banho de cinco minutos em solução de álcool 95° e hidróxido de amônio 10% (Proquimios Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) para retirada dos pigmentos de formol. Após serem lavados em água corrente por cinco minutos, os cortes foram submetidos à recuperação antigênica com ácido cítrico (Vetec Química Fina Ltda., Rio de Janeiro, Brasil), por trinta minutos em banho maria a 96°C. Após atingirem a temperatura ambiente, as lâminas foram submetidas à lavagem em água destilada por dez minutos, e posteriormente submetidas ao bloqueio da peroxidase endógena em solução de peróxido de hidrogênio (Vetec Química Fina Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) e metanol (Proquimios Ltda., Rio de Janeiro, Brasil), através de dois banhos de vinte minutos cada.

Posteriormente, as lâminas foram lavadas em água destilada e imersas em solução tampão Tris pH 7,4 (Sigma-Aldrich Brasil Ltda, São Paulo, Brasil) por cinco minutos. Por conseguinte, os cortes histológicos foram incubados com os anticorpos primários em diluições otimizadas de acordo com as indicações dos fabricantes. Um painel de células T/NK, marcadores proliferativos e citotóxicos foram empregados de acordo com métodos publicados anteriormente (DE ANDRADE et al., 2020; SÁNCHEZ-ROMERO et al., 2019). Após a incubação foram feitas lavagens em solução tampão e a incubação com as soluções de estreptavidina e biotina (Dako LSAB +; Agilent Technologies Inc., Califórnia, EUA). Após a lavagem final, foi feita a revelação da reação com tetrahidrocloreto de diaminobenzidina (DAB +; Agilent Technologies Inc., Califórnia, EUA) e, após lavagem em água destilada, foi realizada a contracoloração com Hematoxilina de Harris (Vetec Química Fina Ltda., Rio de Janeiro, Brasil), desidratação em dois banhos sucessivos de álcool 85°, 95° e absoluto, clarificação em xilol e a montagem das lamínulas. Os casos foram considerados positivos quando apresentaram coloração acastanhada escura nos núcleos das células tumorais.

### 3.6 Hibridização *in situ*

A hibridização *in situ* (ISH) foi realizada para detectar o vírus Epstein-Barr (EBV) em casos suspeitos de linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal (LCTNK-TN). Foram realizados cortes de 3 $\mu$ m de tecidos fixados em blocos parafinados. Uma sonda de ácido nucleico de peptídeo (PNA) marcado com fluoresceína complementar a dois RNAs codificados nucleares (EBER) (Y5200, Dako, Glostrup, Dinamarca) foi hibridizada a 55°C por 90 minutos e, em seguida, a marcação foi realizada usando o kit de detecção PNA ISH (K5201, Dako). Os casos foram considerados positivos para EBV quando apresentaram coloração azul escura nos núcleos das células tumorais.

### 3.8 Análise estatística

Os dados foram submetidos a análises descritivas e, quando aplicáveis, análises bivariadas utilizando o programa *Social Package for the Social Sciences* (SPSS) (SPSS, Inc., versão 22.0 Chicago/IL, EUA).

**4 ARTIGO****MATURE T/NK-CELL LYMPHOMAS OF THE ORAL AND MAXILLOFACIAL REGION:  
A MULTI-INSTITUTIONAL COLLABORATIVE STUDY**

Running title: Mature T/NK-cell neoplasms

Received: 2 June 2021 | Accepted: 2 June 2021

DOI: 10.1111/jop.13205

**ORIGINAL ARTICLE**Journal of  
Oral Pathology & Medicine  **WILEY****Mature T/NK-Cell lymphomas of the oral and maxillofacial  
region: A multi-institutional collaborative study**

## Abstract

**Background:** The diagnosis of oral and maxillofacial mature T/NK-cell neoplasms is challenging because of their rarity, morphological heterogeneity and complex immunophenotype, with scarce available data describing their clinical and microscopic aspects. Therefore, in this study we investigated a series of mature T/NK-cell neoplasms affecting this anatomical region and provided an updated literature review.

**Methods:** Cases diagnosed as mature T/NK cell lymphomas affecting the oral and maxillofacial region were retrospectively retrieved from six pathology files and their diagnoses were confirmed using haematoxylin and eosin-stained slides, immunohistochemical reactions and in situ hybridization for Epstein-Barr virus (EBV) detection. Patients' clinical data were collected from their pathology forms.

**Results:** A total of 22 cases were included in this study. Eleven (50%) consisted of extranodal NK/T-cell lymphomas, nasal type; eight (36.4%) were peripheral T-cell lymphomas, NOS; two (9.1%) were adult T-cell leukaemia/lymphomas, and one (4.5%) was an ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. Overall, males predominated, with a mean age of 55.7 years. The palate was the most affected site (50%), and tumours usually presented as destructive and painful ulcers. EBV was present in all cases of extranodal NK/T cell lymphoma nasal type but was absent in the other subtypes.

**Conclusion:** Among mature T/NK-cell lymphomas of the oral and maxillofacial region, extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type and peripheral T-cell lymphoma, NOS predominated. Older men were the most affected patients, and this heterogeneous group of neoplasms has a very aggressive clinical behaviour.

**Keywords:** Extranodal NK/T Cell Lymphoma; Lymphoma; Non-Hodgkin Lymphoma; Oral cavity; Oropharynx; T cell lymphoma

## **Introduction**

Mature T/NK-cell lymphomas represent 12.7% to 26.2% of all non-Hodgkin lymphomas (NHL)<sup>1,2</sup> and comprised 31 different clinicopathological entities in the latest World Health Organization (WHO) classification.<sup>3</sup> Mature T/NK-cell neoplasms are relatively uncommon conditions, and the occurrence of most subtypes increases with age.<sup>1,2,4,5</sup> This group of diseases commonly imposes several diagnostic challenges given its complex microscopic presentation often associated with necrotic regions and reactive lymphocytic/neutrophilic components, its strong association with oncogenic viruses and the fact that its immunophenotype may be variable even within a single entity.<sup>3,6,7</sup> Although some studies have evaluated the frequency of NHL subtypes in the Americas, Europe, and Asia, these assessments have demonstrated substantial differences in the relative frequencies of mature T/NK-cell neoplasms across different geographic regions.<sup>1,2,8</sup> Furthermore, studies on oral and maxillofacial NHL in Latin America, particularly in Brazil, are still very scarce and none has described this group of lymphomas in detail.<sup>4</sup>

Therefore, the aim of the present study was to investigate the clinicopathological and immunohistochemical features of a series of mature T/NK-cell neoplasms affecting the oral and maxillofacial region and to provide an updated literature review on the biological basis of this group of malignant diseases. This study forms part of a special issue published by the Journal of Oral Pathology and Medicine covering the most important aspects of haematolymphoid lesions and neoplasms affecting the oral cavity and neighbouring structures.

## Material and Methods

In this study, 22 cases of mature T/NK-cell neoplasms of the oral and maxillofacial region were retrieved from the archives of six pathology centres: Universidade Federal do Pará, Belém, Brazil (n=8), Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, Brazil (n=5), Hospital Santa Rita, Porto Alegre, Brazil (n=4), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil (n=3), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (n=1), and Centro Clínico de Cabeza y Cuello, Guatemala City, Guatemala (n=1).

The sex and age of the affected individuals, as well as the anatomical location of the lesions were retrieved from the pathology files of the patients. A 4- $\mu$ m-thick section was obtained from each paraffin block and stained with haematoxylin and eosin. The diagnosis was revised by at least one pathologist from each centre and followed the most recent WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.<sup>3</sup> Immunohistochemistry was performed in all cases using the streptavidin-biotin peroxidase complex technique on formalin-fixed paraffin-embedded tissue. A large panel of immunohistochemical markers for the demonstration of T/NK-cell differentiation, proliferative index, and cytotoxic granules were variably employed for each case depending on the diagnostic work-up for each subtype and followed previously published methods.<sup>9,10</sup> *In situ* hybridization (ISH) for the detection of Epstein-Barr virus (EBV) was performed whenever recommended using a fluorescein-labelled peptide nucleic acid probe (PNA) complementary to 2 nuclear encoded RNAs (EBER) (Y5200, Dako, Glostrup, Denmark). The full methodological description of the method is provided elsewhere.<sup>11</sup>

Descriptive and quantitative data analysis was conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, version 25.0 (SPSS Inc., Armonk, NY, USA). This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (No. 10723019.0.1001.514) and the patient's identity remained anonymous according to the Declaration of Helsinki.

## Results

The current series consisted of 11 (50%) cases of extranodal NK/T cell lymphomas, nasal type (ENKTCL-NT), eight (36.4%) peripheral T-cell lymphomas (PTCL), not otherwise specified (NOS), two (9.1%) adult T-cell leukaemia/lymphomas (ATLL), and one (4.5%) case of ALK+ anaplastic large cell lymphoma (ALCL) (**Table 1**). There were 15 (68.2%) males and seven females (31.8%), with a male:female ratio of 2.1:1. The number of individuals in each age group was quite similar, with age ranging from 30 to 39 years (n=4/18.2%), 40 to 49 years (n=4/18.2%), 50 to 59 years (n=5/22.7%), 60 to 69 years (n=4/18.2%), and 70 to 79 years (n=5/22.7%), with a mean age of 55.7 ( $\pm 13.2$ ) years (range 36-75 years). Eleven (50%) of the 22 cases involved the palate and tumours commonly manifested as very destructive neoplasms with extensive regions of tissue necrosis, which were especially present in the ENKTCL-NT and PTCL, NOS cases. **Figures 1-4** illustrate each subtype of mature T/NK-cell neoplasms in our series.

### *ENKTCL-NT*

There were eight (72.7%) males and three (27.3%) females with a mean age of 58.8 ( $\pm 13.8$ ) years (range 40-75 years), and a 2.6:1 male-to-female ratio. ENKTCL-NT affected individuals mainly in the eighth (n=5/45.4%) and fifth (n=4/36.4%) decades of life. The palate (n=9/81.8%) was the most affected site, involving the hard palate (n=4), soft palate (n=2), and contiguous areas of gingiva, vestibule, anterior maxilla, and upper lip (n=3). Clinically, this neoplasm usually exhibited palate perforation and involvement of the nasal cavity, with necrosis and pain in all cases (**Figure 1 A, B**).

Microscopically, mucosal sites often showed extensive ulceration and the lesion was characterized by lymphoid proliferation with prominent angiocentric and angiodestructive growth patterns. Coagulative necrosis, perivascular hyaline necrosis, and admixed apoptotic bodies were common findings. The cytomorphology was variable, ranging from small, relatively bland appearing lymphocytes to large and pleomorphic cells. A varying amount of reactive inflammatory components was always observed (**Figure 1 C-G**). The cases were positive for LCA (7/7), CD3 (11/11), CD56 (9/10), granzyme B (10/10), perforin (6/6), CD43 (4/4), CD45RO (2/2), CD30 (2/3), and TIA1 (1/1) (**Figure 1 H-N**). The Ki-67 labelling index was considered high, ranging from 60% to 90%. No immunoreactivity was observed in neoplastic cells for CD20, CD79a,

CD138, pan-cytokeratin (AE1/AE3), EMA, S100, and VS38c. All cases were positive for the ISH-EBV reaction (**Figure 1 O**).

#### *PTCL, NOS*

There were five male (62.5%) and three female (37.5%) patients with a mean age of 58.4 ( $\pm 8.5$ ) years (range 38-67 years), and a 1.6:1 male-to-female ratio. Individuals in the seventh (n=4/50%) and sixth (n=3/37.5%) decades of life were those most frequently affected. The buccal mucosa (n=2/25%), palate (n=2/25%), and tonsils (n=2/25%) were equally affected. The oropharynx was affected in one case (12.5%) and the submandibular region (12.5%) in another patient. PTCL, NOS presented as rapidly growing swellings and highly aggressive processes with mucosal ulceration, bleeding, and destruction of adjacent bone (**Figure 2 A, B**).

Microscopically, PTCL, NOS was characterized by a polymorphous lymphoid infiltrate composed of medium to large cells with irregular and hyperchromatic nuclei in a variable inflammatory background of small lymphocytes, plasma cells, eosinophils, and histiocytes (**Figure 2 C, D**). A monomorphic neoplastic infiltrate with minimal associated inflammation could also be observed. The cases were positive for LCA (3/3), CD3 (7/7), CD4 (4/4), CD45RO (3/3), TIA1 (2/2), CD7 (1/1), CD30 (1/4), CD8 (2/3), CD5 (2/4), granzyme B (2/4), Bcl2 (1/2), and perforin (1/2). In seven cases, the Ki-67 labelling index was very high, ranging from 70% to 95%. No immunoreactivity was observed for CD2, CD10, CD15, CD20, CD21, CD23, CD43, CD56, CD57, CD79a, CD138, LMP1/EBV, TdT, PAX5, AE1/AE3, vimentin, VS38C, c-Myc, Bcl6, or ALK in the cases where these proteins were investigated. All cases were EBER-negative.

#### *ATLL*

A 36-year-old female patient showed a painful swelling in the superior vestibule and contiguous areas of the soft palate and oropharynx (**Figure 3 A, B**), while a 39-year-old male patient had an osteolytic lesion in the maxilla. Both individuals were infected with the human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1). Microscopically, pleomorphic lymphoid cells of small to medium size with rounded and hyperchromatic nuclei, intermingled with cerebriform giant cells were observed (**Figure 3 C, D**). The cases were positive for CD2, CD3, CD4, CD5, CD25 (**Figure 3 E-H**), and negative for CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD30, CD56, CD138, Bcl2, Bcl6, desmin, EMA, and ALK. The Ki-67 cell proliferation indexes were 80% and 90%, respectively.

### *ALK+ ALCL*

A 37-year-old male patient had a fibrous swelling with a lobulated and irregular surface ranging from reddish to purple in colour, and with some necrotic regions, predominantly affecting the nose, but also extending to neighbouring structures (**Figure 4 A**). The tumour was diagnosed as ALK+ ALCL and microscopically consisted of large cells with irregular nuclei showing eccentric kidney/horseshoe-shaped nuclei. The tumour cells showed abundant cytoplasm that appeared to be basophilic (**Figure 4 B, C**). Tumour cells were predominantly positive for LCA, CD3, CD30, ALK, and negative for CD20 and AE1/AE3. The Ki-67 cell proliferation reached 95% (**Figure 4 D-F**).

## Discussion

Lymphomas derived from T and/or NK cells affecting the oral and maxillofacial region are very uncommon, representing only a minor part of all haematolymphoid neoplasms diagnosed in these locations. In this study, we described the clinicopathological features of an original series of T/NK-cell neoplasms, further demonstrating that in Latin America ENKTCL-NT accounts for a large proportion of this group of malignancies, although an important number of cases remain classified according to the PTCL, NOS criteria. Moreover, we have also shown that T/NK lymphomas in the oral and maxillofacial region usually present as highly aggressive and destructive diseases.

It is well known that the incidence of ENKTCL-NT is higher in Asia and in Latin America, where it represents the main or the second most common T/NK cell lymphoma subtype.<sup>1,2</sup> However, the occurrence of nasal and extranasal-types seems to vary among different geographic locations.<sup>12,13</sup> Our series exhibited a male predilection, which is in accordance with previous Chinese, Tunisian, and Brazilian studies.<sup>2,12,14</sup> We also observed that most patients were adults with a mean age of 58.8 years, higher than that reported previously,<sup>12,14</sup> especially compared to a Guatemalan survey that described a male predominance (68.3%) with a mean age of 34.7 years, with the presence of almost 20% of children and adolescents.<sup>10</sup> Of note, the authors also pointed out that ENKTCL-NT was strongly associated with low socioeconomic status and indigenous ethnicity.<sup>10</sup>

ENKTCL-NT is almost always present in extranodal sites and has a predilection for the upper aerodigestive tract.<sup>10,12</sup> However, in approximately 20% to 30% of cases, the disease occurs in extranasal and extranodal sites, such as the gastrointestinal tract, salivary glands, skin, soft tissue, and testes.<sup>12,15</sup> In our series, only one case occurred in the tonsil and the remaining ones affected the palate and neighbouring regions, such as the upper lip, alveolar ridge, and gingiva. Furthermore, periorbital swelling and a rapidly progressing, aggressive, and destructive midface process affecting the nasopharyngeal, sinonasal, palatal, and oropharyngeal structures have also been well documented.<sup>10</sup>

As shown in our cases, angioinvasion and angiodestruction are very common microscopic findings in ENKTCL-NT, clinically causing extensive necrotic regions in almost all cases affecting the oral cavity.<sup>10</sup> Despite its diagnostic role, the large amount

of necrotic tissue associated with nasopalatine communication may also hamper an accurate microscopic diagnosis of the disease because a representative biopsy may be very difficult to obtain in both adult and paediatric patients.<sup>10</sup> The tumour cells are immunohistochemically positive for CD3 and cytotoxic granules (granzyme-B, TIA-1, perforin), and most express the NK-cell marker CD56 (80% to 90%). There is a subset of the T-cell lineage that expresses CD5, CD8 and the T-cell receptor (TCR).<sup>10,16</sup> However, there are no clinical or prognostic differences between CD56+ and CD56- tumours or either ENKTCL-NT lineage.<sup>10,16</sup> In addition, the presence of EBV is mandatory for the diagnosis of ENKTCL-NT since it helps to differentiate this lymphoma from PTCL, NOS which is often EBER negative, as shown in our series. The highly necrotic tissue with few neoplastic cells may account for the rare EBV-negative cases reported in the literature, which would rather represent false-negative cases or would better fit the diagnostic criteria of other T/NK-cell lymphomas.<sup>17</sup>

Although improvements have been made in the management of patients affected by ENKTCL-NT, the prognosis remains very poor, with rapid local progression frequently followed by haematologic dissemination. Current survival rates have reached 78% and 50% after two and five years of follow-up, respectively.<sup>15</sup>

In our series, PTCL, NOS was the second most common mature T/NK-cell lymphoma in the oral and maxillofacial region. In contrast, a former study on NHL in Central and South America showed that PTCL was the most prevalent subtype among T-cell lymphomas in all countries except Guatemala, where ENKTCL-NT was the most frequent subtype.<sup>12</sup> The availability of ancillary tools such as immunohistochemistry and FISH might account for a decrease in the percentage of PTCL, NOS diagnoses, since more specifically defined subtypes can be recognised.<sup>3</sup>

PTCL, NOS represents a heterogeneous group of neoplasms derived from mature CD4+ or CD8+ $\alpha\beta$  TCR T lymphocytes, which can be stratified into at least two groups, i.e., GATA3+ or TBX21+. However, many PTCLs remain unclassified and are assigned to a single group known as PTCL, NOS.<sup>18</sup> In general, PTCL, NOS is immunophenotypically characterized as CD4>CD8; frequent antigen loss (CD7, CD5, CD4/CD8, CD52); GATA3-/+; TBX21-/+; cytotoxic granules-/+; CD30-/+; CD56-/+; and rare EBV+ cases.<sup>3</sup> Due to the rarity of this condition in the oral cavity, cases of PTCL, NOS are usually illustrated as single case reports.<sup>19,20</sup> For instance, Narla et al.<sup>19</sup> described the case of a 50-year-old female with a nodule in the

tongue, while Dos Santos et al.<sup>20</sup> described a 25-year-old female affected by a rapid growing lesion in the upper lip, perilabial region, palate and oropharynx, extending to the nasal mucosa. Herein, there was a slight male predilection (62.5%), usually affecting older adults. In our series we observed very aggressive cases, in agreement with the available literature that describes an unfavourable prognosis and response to therapy, with frequent relapses and overall, 5-year survival rates ranging from 20% to 30% only.<sup>21</sup>

Under very rare circumstances, ATLL may occur in the oral cavity, usually as painful swellings or ulcerations,<sup>22,23</sup> as demonstrated in the two cases found in this series affecting a 36-year-old woman and a 39-year-old man, both positive for HTLV-1 infection. The first case occurred in the superior vestibule, soft palate, and oropharynx, while the second was diagnosed in the maxilla. Similarly, a previous Brazilian report described a bone-disseminated HTLV-1-positive ATLL in a 30-year-old woman who was initially diagnosed in the palate.<sup>22</sup> Another case documented by Yamada et al.<sup>23</sup> occurred in the oral cavity and maxilla of a 44-year-old man simulating an odontogenic infection. Notably, ATLL has a high incidence in Southeast Japan, the Caribbean, some regions in South America and some countries in Africa.<sup>24-26</sup> This tumour is mainly characterised by hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy, hypercalcemia, lytic bone diseases, and skin lesions.<sup>24,26</sup> Noteworthy, previous studies investigated cases of ATLL in Brazil and also documented a high prevalence of HTLV-1 in the Northeast and Southeast regions of the country.<sup>25,26</sup> Overall, ATLL has a very poor prognosis<sup>24</sup> and all patients with oral manifestations, including those described in our series, died within a few weeks after diagnosis.<sup>22,23</sup>

We have documented an additional case of ALK+ ALCL that affected the nasal wing and neighbouring structures of a 37-year-old male patient. According to the latest revised version of the WHO classification of haematolymphoid neoplasms,<sup>3</sup> ALK+ ALCL is described as a unique entity, separated from its ALK-negative counterpart, the primary cutaneous ALCL and other subtypes of T-cell or B-cell lymphomas with anaplastic characteristics and/or CD30 immunoreexpression. Indeed, ALCL is more common in the paediatric population and among young adults, with a male preference.<sup>6</sup> As demonstrated in our case, ALK+ ALCL frequently occurs in extranodal sites, including skin, bone, and soft tissue.<sup>6</sup> ALCL involving the oral cavity has also been reported<sup>9</sup> and we recently documented four cases of ALCL (two ALK-positive and two

ALK-negative cases), two of which affected the alveolar ridge; one in the submandibular region and floor of the mouth; and one in the hard palate.<sup>9</sup> Unlike individuals with the neoplasm affecting the skin and other organs, the mean age of patients with ALK+ ALCL involving the oral cavity is 53.7 years and women are more affected (1.8:1). Accordingly, the phenotypic profile of tumour cells in ALK+ ALCL includes CD30+, while 60% to 70% of ALK+ cases are positive for EMA protein. Nearly 80% of ALK+ cases are also positive for TIA1, granzyme B, and perforin.<sup>9</sup>

In summary, although the condition is rare, we were able to catalogue 22 cases of mature T/NK-cell neoplasms affecting the oral and maxillofacial region, demonstrating the predominance of ENKTCL-NT and PTCL, NOS. Moreover, our study showed that older males are the most affected patients and that this heterogenous group of neoplasms has a very aggressive clinical behaviour.

**Acknowledgments**

This study was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Brazil, Finance Code 001), the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brazil) (#305493/2018-3; #455644/2018-1; #404710/2018-2; #310797/2019-5), the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG/Brazil) and the São Paulo State Research Foundation (FAPESP/Brazil) (#17/14880- 3). M.D.M., L.G.A., P.A.V., R.A.M., and F.P.F. are research fellows of CNPq. Mrs. E. Greene provided English editing of the manuscript.

**Conflict of interest**

The authors declare that they have no conflict of interest and all authors have read and approved the final draft

## References

1. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012;120:4795-4801.
2. Cao C, Feng J, Gu H, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in Northwest China: Analysis of 3244 cases according to WHO classification in a single institution. *Ann Diagn Pathol* 2018;34:60-65.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: *IARC Press*; 2017.
4. Kusuke N, Custódio M, de Sousa SCOM. 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:2873-2879.
5. Hue SS, Oon ML, Wang S, Tan SY, Ng SB. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology* 2020;52:111-127.
6. Jaffe ES. Anaplastic large cell lymphoma: the shifting sands of diagnostic hematopathology. *Mod Pathol* 2001;14:219-228.
7. Matutes E. The 2017 WHO update on mature T- and natural killer (NK) cell neoplasms. *Int J Lab Hematol* 2018;40 Suppl 1:97-103.
8. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? *Int J Cancer* 2008;123:1917-123.
9. de Andrade BAB, Fontes MD, Roza ALOC, et al. Anaplastic Large Cell Lymphoma with Oral Manifestation: A Series of Four Cases and Literature Review. *Head Neck Pathol* 2020;14(4):991-1000.
10. Sánchez-Romero C, Paes de Almeida O, Rendón Henao J, Carlos R. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type in Guatemala: An 86-case series emphasizing clinical presentation and microscopic characteristics. *Head Neck Pathol* 2019;13:624-634.
11. Rodrigues-Fernandes CI, Gonçalves Junior A, Soares CD. A clinicopathologic and prognostic study of 69 cases of oral and oropharyngeal diffuse large B-cell

- lymphoma and high-grade B-cell lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020. Epub ahead of print.
12. Gualco G, Domeny-Duarte P, Chioato L, Barber G, Natkunam Y, Bacchi CE. Clinicopathologic and molecular features of 122 Brazilian cases of nodal and extranodal NK/T- cell lymphoma, nasal type, with EBV subtyping analysis. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1195- 1203.
  13. Fox CP, Civallero M, Ko YH, et al. Survival outcomes of patients with extranodal natural- killer T-cell lymphoma: a prospective cohort study from the international T-cell Project. *Lancet Haematol* 2020;7:e284-e294.
  14. Missaoui N, Mestiri S, Bouriga A, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma in Tunisia: clinicopathological features, immunophenotype and EBV infection. *J Egypt Natl Canc Inst* 2019;31:1.
  15. Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, Nagato T, Kumai T. Extranodal Natural Killer/T- cell lymphoma, nasal type: Basic science and clinical progress. *Front Pediatr* 2019;7:141.
  16. Hong M, Lee T, Young Kang S, Kim SJ, Kim W, Ko YH. Nasal-type NK/T-cell lymphomas are more frequently T rather than NK lineage based on T-cell receptor gene, RNA, and protein studies: lineage does not predict clinical behavior. *Mod Pathol*. 2016;29:430-443.
  17. Wang W, Nong L, Liang L, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type without evidence of EBV infection. *Oncol Lett* 2020;20:2665-2676.
  18. Fiore D, Cappelli LV, Broccoli A, Zinzani PL, Chan WC, Inghirami G. Peripheral T cell lymphomas: from the bench to the clinic. *Nat Rev Cancer* 2020;20:323-342.
  19. Narla S, Annapurneswari S, Parameswaran A, Nair S. Peripheral T-cell lymphoma of tongue: Report of a rare case and review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016;20:332.
  20. Dos Santos HLR, Alves CGB, Almendra Mattos RM, Curi DSC, Leite Ribeiro P, Sarmiento VA. Peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma manifesting as a primary lesion on the lip: A rare case report. *Spec Care Dentist* 2018;38:438-444.
  21. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, Nelson BP, Rosen ST. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:1255-1264.

22. Albuquerque MA, Migliari DA, Sugaya NN, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma with predominant bone involvement, initially diagnosed by its oral manifestation: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:315-320.
23. Yamada T, Mishima K, Ota A, et al. A case of ATLL (adult T-cell leukemia/lymphoma) mimicking odontogenic infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:e51-55.
24. Cook LB, Fuji S, Hermine O, et al. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol* 2019;37:677-687.
25. Farias de Carvalho SM, Pombo de Oliveira MS, Thuler LC, et al. HTLV-I and HTLV-II infections in hematologic disorder patients, cancer patients, and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;15:238-242.
26. Pombo De Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt A, et al. Geographic diversity of adult T- cell leukemia/lymphoma in Brazil. The Brazilian ATLL Study Group. *Int J Cancer* 1999;83:291-298.

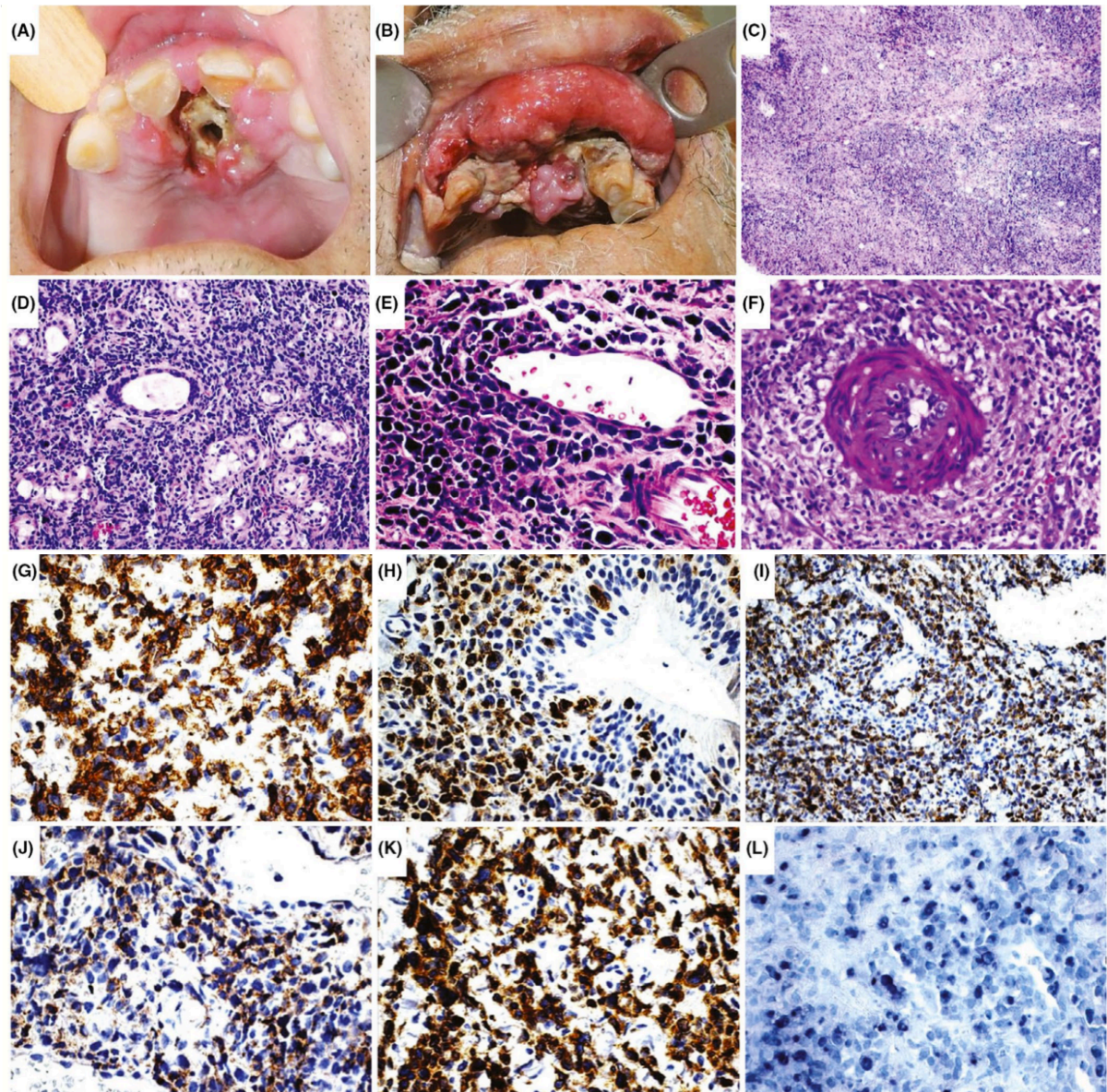
Table 1. Clinicopathological and immunohistochemical findings of mature T/NK-cell neoplasms in the oral and maxillofacial region.

Case	Age	Sex	Anatomical location	Diagnosis	Immunohistochemistry and EBER
1	40	M	Soft palate	ENKTCL-NT	CD3+, CD56+, granzyme B+, perforin+, CD20-, pan-cytokeratin (AE1/AE3)-, EBER+, Ki-67↑
2	58	M	Palate	ENKTCL-NT	Vimentin+, LCA+, CD3+, granzyme B+, perforin+, CD20-, EBER+
3	73	M	Palate	ENKTCL-NT	LCA+, CD3+, CD56+, granzyme B+, perforin+, CD20-, EBER+, Ki-67↑
4	43	M	Hard palate	ENKTCL-NT	CD3+, CD56+, granzyme B+, perforin+, CD20-, EBER+
5	45	F	Palate	ENKTCL-NT	LCA+, CD3+, CD56+, granzyme B+, perforin+, CD20-, EBER+, Ki-67↑
6	74	M	Maxillary alveolar ridge	ENKTCL-NT	LCA+, CD3+, CD45RO+, CD30+, CD43+, CD56+, granzyme B+, perforin+, pan-cytokeratin (AE1/AE3), S100-, CD20-, CD79a-, EBER+, Ki-67↑
7	70	F	Hard palate, soft palate, and upper lip	ENKTCL-NT	LCA+, CD3+, CD56+, granzyme B+, CD43+, CD56+, CD20-, EBER+, Ki-67↑
8	41	F	Gingiva, vestibule, and palate	ENKTCL-NT	LCA+, CD3+, granzyme B+, CD43+, CD45RO+, CD30+, CD56+, CD20-, CD79a-, VS38C-, CD138-, EMA-, EBER+, Ki-67 ↓
9	57	M	Hard palate	ENKTCL-NT	LCA+, CD3+, granzyme B+, CD43+, CD56+, CD20-, EBER+, Ki-67↑
10	75	M	Anterior maxilla, hard palate, and upper lip	ENKTCL-NT	CD3+, granzyme B+, CD20-, CD56-, EBER+, Ki-67↑
11	71	M	Tonsil	ENKTCL-NT	CD3+, CD2+, CD56+, TIA1+, CD7+, CD5-, CD20-, CD30-, EBER+, Ki-67↑
12	63	F	Submandibular region	PTCL, NOS	LCA+, CD20-, CD3+, CD10-, CD30-, CD4+, CD8-, EBER-, TdT-, Ki-67↑
13	61	M	Oropharynx	PTCL, NOS	CD20-, CD79a-, CD3+, CD5-, CD43-, CD56-, granzyme B-, EBER-, Ki-67↑
14	67	M	Buccal mucosa	PTCL, NOS	LCA+, CD3+, CD45RO+, CD20-, CD79a-, CD138-, MUM1-, PAX5-, CD15-, EBER-, granzyme B-, CD30-, Ki- 67↓

15	57	M	Hard palate and vestibule	PTCL, NOS	LCA+, CD3+, CD20-, CD45RO+, CD79a-, CD56-, pan-cytokeratin (AE1/AE3)-, vimentin-, Bcl2-, VS38C-, MUM1-, EBER-, Ki-67↑
16	38	M	Soft palate	PTCL, NOS	CD3+, CD45RO+, granzyme+, perforin-, CD56-, CD20-, CD79a-, CD138-, MUM1-, TdT-, CD5-, Ki-67↑
17	59	M	Buccal mucosa	PTCL, NOS	CD30+, CD4+, CD30 (Ber-H2)+, Ki-67↑
18	56	F	Tonsil	PTCL, NOS	CD3+, CD5+, CD4+, CD8+, Bcl2+, MUM1+, TIA1+, perforin+, granzyme B+, CD30-, ALK-, CD56-, CD57-, CD2-, TdT-, CD20-, PAX5-, CD10-, Bcl6-, CD23-, c-Myc-, Ki-67↑
19	66	F	Tonsil	PTCL, NOS	CD3+, CD2+, CD4+, CD7+, CD5+, CD8+, TIA1+, PD-1+, CD20-, CD10-, Bcl6-, CD21-, CD30-, Ki67↑
20	36	F	Maxillary vestibule, soft palate, and oropharynx	ATLL	CD20-, CD3+, CD30-, CD56-, CD138-, desmin-, EMA-, CD25+, CD2+, CD4+, CD5-, CD7-, ALK-, Ki67↑
21	39	M	Maxilla	ATLL	CD3+, CD2+, CD4+, CD5+, CD25+, CD20-, CD10-, Bcl2-, Bcl6-, CD30-, CD56-, CD7-, CD8-, EMA-, ALK-, Ki-67↑
22	37	M	Nasal wing skin, and maxilla	ALK+ ALCL	LCA+, CD3+, CD30+, ALK+, CD20-, pan-cytokeratin (AE1/AE3)-, KI-67↑

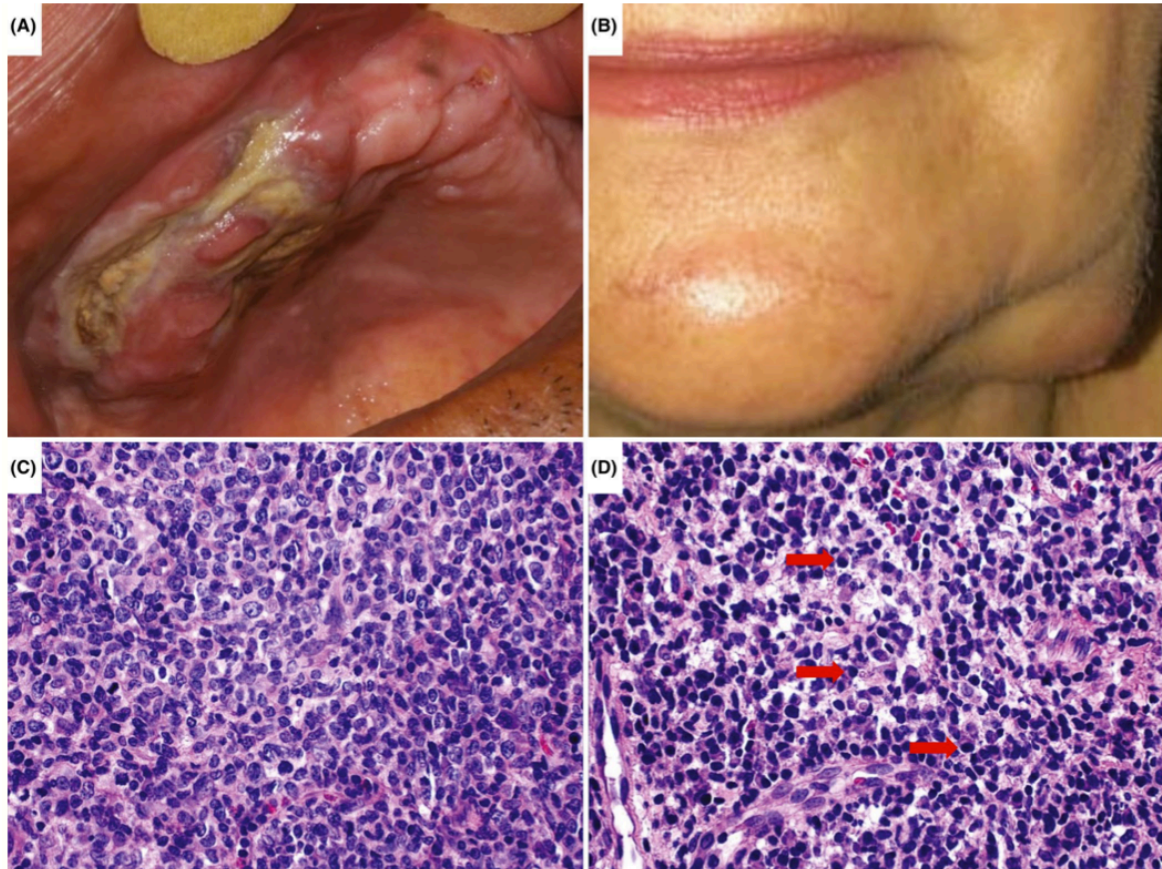
---

ALK+ ALCL, anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive; ATLL, adult T-cell leukaemia/lymphoma; EBER, EBV-encoded small RNA; ENKTCL-NT, extranodal NK/T- cell lymphoma, nasal type; F, female; M, male; PTCL, NOS, peripheral T-cell lymphoma, NOS; ↑, Ki-67 labelling index was high, ranging from 60% to 95%; ↓, Ki-67 labelling was low, about 20%

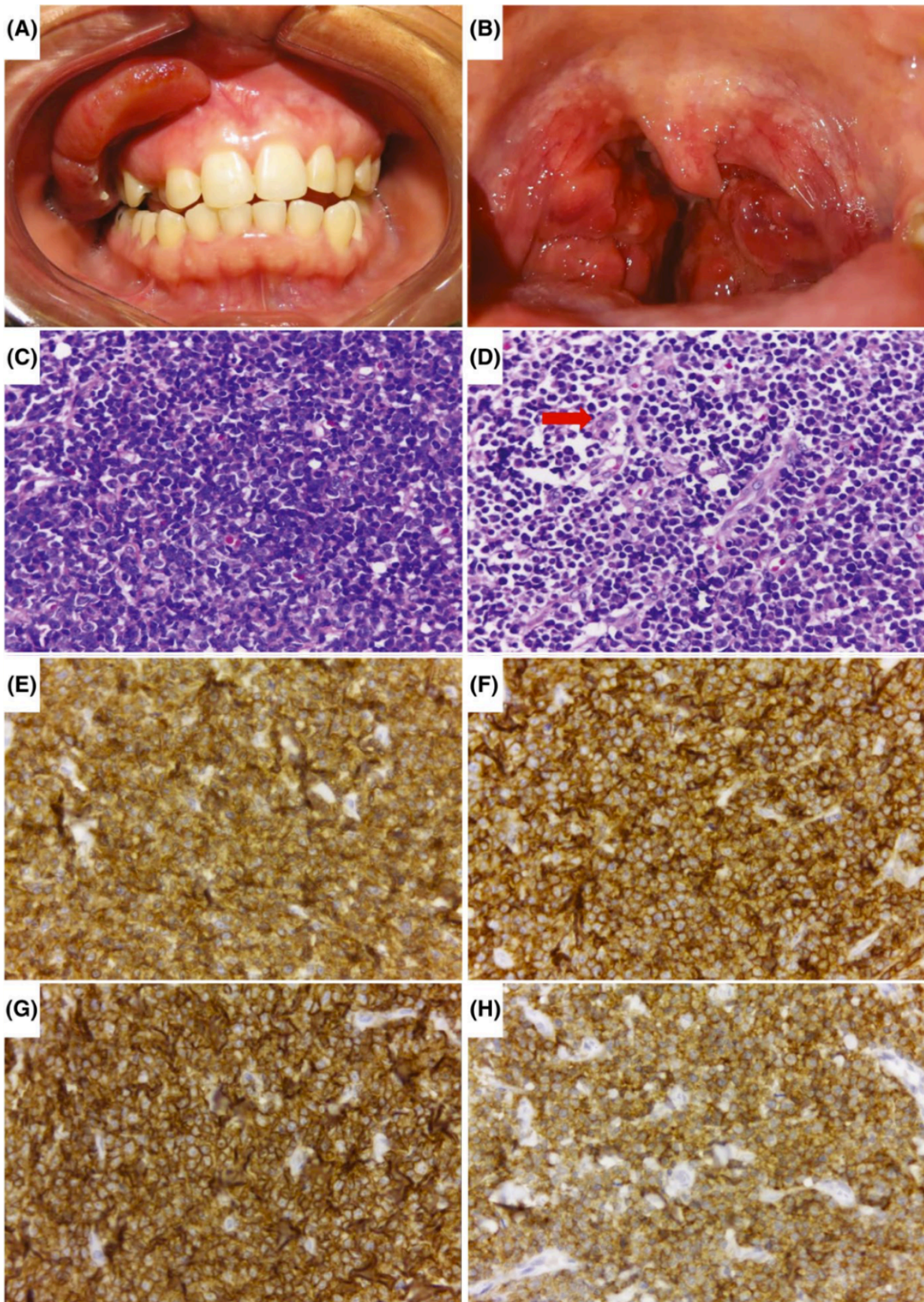


**Figure 1.** Clinical, histopathological, and immunohistochemical features of extranodal NK/T-cell lymphomas, nasal type (cases #6, #9, #10). **(A)** A 57-year-old Brazilian man showing a symptomatic and destructive palatal ulcer with bone exposure and erythematous areas covered with necrotic yellowish tissue. **(B)** A 75-year-old Brazilian man with an extensive exophytic, erythematous, nodular lesion with yellowish necrotic areas in the anterior maxilla, extending to the upper lip. **(C-D)** Histopathological features revealed a diffuse sheet of medium-size lymphoid cells with monotonous appearance showing hyperchromatic and rounded nuclei. **(E)** The neoplastic cell infiltrate has an angiocentric and angio-destructive characteristic. **(F)** Perivascular hyaline necrosis (fibrinoid changes in the blood vessel wall) may be found (haematoxylin and eosin, original magnification  $\times 5$ ,  $\times 10$  and  $\times 20$ ). Tumour cells were

positive for **(G)** CD43, **(H)** granzyme B, **(I)** perforin, **(J)** CD56, and **(K)** CD3 (DAB, original magnification  $\times 20$  and  $\times 40$ ). **(L)** *In situ* hybridization for EBV-encoded small RNA (EBER). Tumour cells show nuclear labelling (EBER, original magnification  $\times 40$ ).

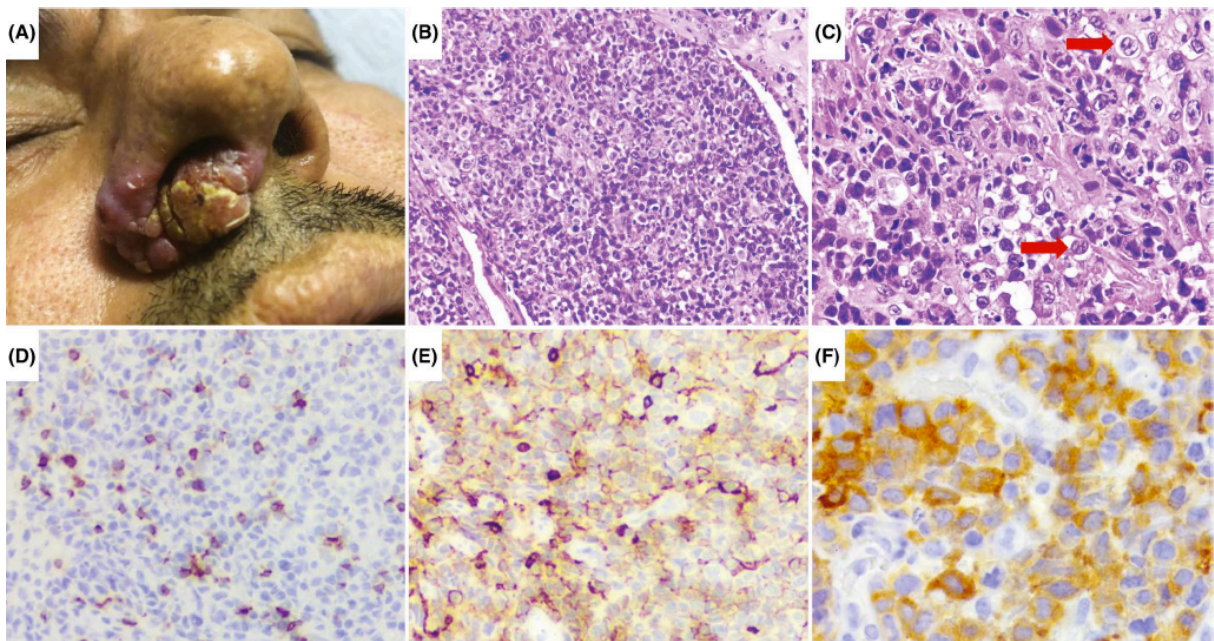


**Figure 2.** Clinical and histopathological features of peripheral T-cell lymphomas, NOS (cases #12 and #15). **(A)** A 57-year-old Brazilian man with a large, irregular, and ulcerated lesion with a yellowish necrotic region in the anterior palate and vestibule lasting 15 days. **(B)** A 63-year-old Brazilian woman showing a painful swelling in the left submandibular region with four months of evolution. **(C, D)** Histopathological features revealed a diffuse infiltrate of lymphoid cells with a large, hyperchromatic, and evident nucleolus with scant cytoplasm. In other areas, the lymphoid cells are small and may have a plasmablastic/plasmacytoid appearance (red arrows) (haematoxylin and eosin, original magnification  $\times 40$ ).



**Figure 3.** Clinical, histopathological, and immunohistochemical features of adult T-cell leukaemia/lymphoma (case #20). **(A)** A 36-year-old Brazilian woman with an asymptomatic swelling with smooth surface and erythematous areas involving the right

superior vestibule, of one-month duration. **(B)** The lesion progressed rapidly and involved the oropharynx. In the tonsils, the lesion was a mass with an irregular surface and erythematous aspect. **(C, D)** Histopathological features revealed pleomorphic lymphoid cells of small to medium size with rounded and hyperchromatic nuclei, intermingled with cerebriform giant cells (red arrow) (haematoxylin and eosin, original magnification  $\times 40$ ). Tumour cells were positively immunostained for **(E)** CD3, **(F)** CD25, **(G)** CD2, and **(H)** CD4. (DAB, original magnification  $\times 40$ ).



**Figure 4.** Clinical, histopathological and immunohistochemical features of an anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive (case #22). **(A)** A 37-year-old Guatemalan man showing a granulomatous mass in the right nasal wing, obstructing the nose unilaterally. **(B)** Histopathological features revealed pleomorphic cells with a hyperchromatic or evident nucleolus of medium to large size or eccentric kidney/horseshoe-shaped nuclei [**(C)** (red arrow)] containing abundant basophilic cytoplasm. Atypical mitoses are present. (haematoxylin and eosin, original magnification  $\times 20$  and  $\times 40$ ). Tumour cells were immunostained positively for **(D)** CD3, **(E)** CD30, and **(F)** ALK (DAB, original magnification  $\times 40$ ).

## 5 CONCLUSÃO

O diagnóstico de neoplasias de células T/NK maduras orais e maxilofaciais é desafiador devido à sua raridade, heterogeneidade morfológica e imunofenótipo complexo. Dentre a série de linfomas maduros de células T/NK da região oral e maxilofacial avaliados neste estudo, houve predomínio de acometimento no palato de homens adultos de meia-idade, e as neoplasias geralmente se apresentavam como úlceras destrutivas e dolorosas com comportamento clínico muito agressivo. O linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal e o linfoma periférico de células T, sem outra especificação, foram os subtipos histopatológicos mais prevalentes.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9. ed. [s.l.] Elsevier, 2019.
- ALMEIDA FILHO, N. DE; BARRETO, M. L. **Epidemiologia & Saúde: Fundamentos, Métodos, Aplicações**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- AOKI, R. et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006. **Pathology International**, v. 58, n. 3, p. 174–182, 2008.
- BERARD, C. W.; DORFMAN, R. F. Histopathology of malignant lymphomas. **Clin Haematol**, v. 3, p. 39–76, 1974.
- BOSETTI, C. et al. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? **International Journal of Cancer**, v. 123, n. 8, p. 1917–1923, 2008.
- CAO, C. et al. Distribution of lymphoid neoplasms in Northwest China: Analysis of 3244 cases according to WHO classification in a single institution. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 34, p. 60–65, jun. 2018.
- DE ANDRADE, B. A. B. et al. Anaplastic Large Cell Lymphoma with Oral Manifestation: A Series of Four Cases and Literature Review. **Head and Neck Pathology**, v. 14, n. 4, p. 991–1000, 2020.
- DRESCHFELD, J. Ein Beitrag zur lehre von den lymphosarkomen. **Deutsch Med Wschr**, v. 17, p. 1175–77, 1893.
- GUALCO, G. et al. Clinicopathologic and molecular features of 122 Brazilian cases of nodal and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with EBV subtyping analysis. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 35, n. 8, p. 1195–1203, 2011.
- HARRIS, N. L. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. **Blood**, v. 84, n. 5, p. 1361–1392, 1994.
- HODGKIN, T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. **Trans Med Soc Lond**, v. 17, p. 68–114, 1832.
- HUE, S. S. S. et al. Epstein–Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. **Pathology**, v. 52, n. 1, p. 111–127, 2020.

JAFFE, E. S. et al. **World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.** Lyon: IARC, 2001.

JAFFE, E. S. Anaplastic large cell lymphoma: The shifting sands of diagnostic hematopathology. **Modern Pathology**, v. 14, n. 3, p. 219–228, 2001.

JAFFE, E. S. et al. **Hematopathology.** 2nd. ed. [s.l.: s.n.].

KRUNDRAT, H. Ueber lympho-sarkomatosis. **Wein Klin Wochenschr**, v. 6, p. 211–13, 1893.

KUSUKE, N.; CUSTÓDIO, M.; DE SOUSA, S. 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.

LAST, J. M. **Dictionary of Epidemiology.** [s.l.: s.n.]. v. 47

LAURINI, J. A. et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: A review of 1028 cases. **Blood**, v. 120, n. 24, p. 4795–4801, 2012.

LENNERT, K. Morphology and classification of malignant lymphomas and so-called reticuloses. **Acta Neuropathol**, v. 6, n. 1, p. 1–16, 1975.

LENNERT, K., STEIN, H.; KAISERLING, E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. **Br J Cancer**, v. 31, n. 2, p. 29–43, 1975.

LUKES, R. J.; COLLINS, R. D. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. **Cancer**, v. 34, n. 8 S, p. 1488–1503, 1974.

MA, A. et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma with predominant bone involvement, initially diagnosed by its oral manifestation: a case report. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 100, n. 3, p. 315–320, 2005.

MATHE, G.; RAPPAPORT, H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues. **International Histological Classification of Tumours**, v. (45 p.); S, n. 14, 1976.

MATUTES, E. The 2017 WHO update on mature T- and natural killer (NK) cell neoplasms. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 40, n. December 2017, p. 97–103, 2018.

MESQUITA, R. A. **LINFOMAS DE BOCA: RECLASSIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS CÉLULAS DENDRÍTICAS.** Tese (Doutorado)—[s.l.] UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2002.

NATHWANI, B. N.; KIM, H.; RAPPAPORT, H. MALIGNANT LYMPHOMA, LYMPHOBLASTIC. **Cancer**, v. 38, p. 964–983, 1976.

RAPPAPORT, H. Tumors of the hematopoietic system. Em: **Atlas of tumor pathology**. Washington, D. C.: Armed Force Institute of Pathology, 1966a.

RAPPAPORT, H. Discussion on: The Pathology and Nomenclature of Hodgkin's Disease. **Cancer Research**, v. 26, n. June, p. 1082–1083, 1966b.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology**. 6th. ed. [s.l.] Wolters Kluwer, 2011.

SÁNCHEZ-ROMERO, C. et al. Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type in Guatemala: An 86-Case Series Emphasizing Clinical Presentation and Microscopic Characteristics. **Head and Neck Pathology**, v. 13, n. 4, p. 624–634, 2019.

SUKPANICHNANT, S. Analysis of 1983 Cases of Malignant Lymphoma in Thailand According to the World Health Organization Classification. **Human Pathology**, v. 35, n. 2, p. 224–230, 2004.

SUN, J. et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: Analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization Classification. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 138, n. 3, p. 429–434, 2012.

SWERDLOW, S. H. et al. **World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. [s.l.: s.n.].

VOSE, J. M.; NEUMANN, M.; HARRIS, M. E. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes international T-cell lymphoma project. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 25, p. 4124–4130, 2008.

YOON, S. E. et al. Comprehensive analysis of peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma in Asian patients: A multinational, multicenter, prospective registry study in Asia. **The Lancet Regional Health - Western Pacific**, v. 10, p. 100126, 2021.

YOON, S. O. et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: Analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. **American Journal of Hematology**, v. 85, n. 10, p. 760–764, 2010.

**APÊNDICE A –**

**Tabela H: Classificação das neoplasias do tecido linfoide, OMS 2017**

<b>Neoplasias Linfoides Precursoras</b>	
Leucemia/linfoma B-linfoblástico, sem outra especificação	Leucemia/linfoma B-linfoblástico com t(5;14)(q31 ,1;q321); IGH/L3
Leucemia/linfoma B-linfoblástico com anormalidades genéticas recorrentes	Leucemia/linfoma B-linfoblástico com t(1;19)(q23p13.3); TCF&PBXI
Leucemia/linfoma B-linfoblástico com t(9;22)(q34. l;q1 1.2); BCR-ABL 1	Leucemia/linfoma B-linfoblástico, BCR-ABL I—like
Leucemia/linfoma B-linfoblástico com t(v;l 1q23.3); KMT2A-reorganizados	Leucemia/linfoma B-linfoblástico com iAMP21
Leucemia/linfoma B-linfoblástico com t(12;21)(p13,2,q22.1); ETV6RUNX1	Leucemia/linfoma T-linfoblástico
Leucemia/linfoma B-linfoblástico com hiperploidia	Leucemia linfoblástica precursora precoce de células T
Leucemia/linfoma B-linfoblástico com hipoploidia	Leucemia/linfoma linfoblástico NK
<b>Neoplasias de Células B Maduras</b>	
Leucemia linfocítica crônica/ linfoma linfocítico	Linfoma de grandes células B com rearranjo IRF4
Linfocitose monoclonal de células B	Linfoma de centro folicular cutâneo primário
Leucemia prolinfocítica de células B	Linfoma de células do manto
Linfoma esplênico da zona marginal	Linfoma de células do manto não-nodal
Tricoleucemia	Neoplasia de células do manto in situ
Linfoma/leucemia esplênicos de células B, inclassificável	Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), sem outra especificação

Linfoma esplênico de células B difuso	Linfoma de grandes células B rico em células T e histiócitos
Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma difuso de grandes células B do sistema nervoso central primário
Gamopatia monoclonal IgM de significado indeterminado	Linfoma difuso de grandes células B cutâneo primário, tipo de perna
Doenças em cadeia pesada	Linfoma difuso de grandes células B EBV-positivo, SOE
Neoplasias de células plasmáticas	Úlcera mucocutânea EBV-positiva
Gamopatia monoclonal não-IgM de significado indeterminado	Linfoma difuso de grandes células B associado com inflamação crônica
Mieloma plasmocítico	Linfoma difuso de grandes células B associado à fibrina
Mieloma de células plasmáticas assintomático	Granulomatose linfomatoide
Mieloma não-secretório	Linfoma mediastinal (tímico) grande de células B primário
Leucemia de células plasmáticas	Linfoma intravascular de grandes células B
Plasmacitoma	Linfoma de grandes células B ALK-positivo
Plasmacitoma solitário intraósseo	Linfoma plasmablástico
Plasmacitoma extraósseo	Linfoma primário de efusões
Doenças de deposição de imunoglobulina monoclonal	Distúrbios linfoproliferativos associados ao HHV8
Amiloidose primária	Doença multicêntrica de Castleman
Doenças de deposição de cadeias leves e cadeias pesadas	Linfoma difuso de grandes células B HHV8-positivo, SOE
Neoplasias plasmáticas associadas com síndrome paraneoplásica	Distúrbio linfoproliferativo germinotrópico HHV8-positivo
Síndrome de POEMS	Linfoma de Burkitt
Síndrome de TEMPI	Linfoma Burkitt-like com aberração 11q

Linfoma de células B da zona marginal extranodal do tecido linfóide associado à mucosa (Linfoma MALT)	Linfoma de células B de alto grau
Linfoma da zona marginal nodal	Linfoma de células B de alto grau com rearranjos de MYC e BCL2 e/ou BCL6
Linfoma da zona marginal nodal pediátrico	Linfoma de células B de alto grau, SOE
Linfoma folicular	Linfoma de células B, inclassificável, com características intermediárias entre LDGCB e linfoma clássico de Hodgkin

---

### Neoplasias de Células T/NK maduras

---

Leucemia prolinfocítica de células T	Micose fungoide
Leucemia linfocítica granular grande de células T	Síndrome de Sézary
Doença linfoproliferativa crônica de células NK	Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30-positivas
Leucemia agressiva de células NK	Papulose linfomatóide
Doenças linfoproliferativas de células T e células NK positivas para EBV da infância	Linfoma cutâneo primário anaplásico de grandes células
Linfoma sistêmico de células T EBV+ da infância	Linfomas cutâneos primários de células T periféricos, subtipos raros
Infecção crônica ativa por EBV do tipo de células T/NK, forma sistêmica	Linfoma cutâneo primário de células T gama delta
Distúrbio linfoproliferativo tipo hidroa vaciniforme	Linfoma cutâneo primário de células T citotóxicas epidermotrópicas agressivas CDS-positivas
Alergia grave à picada de mosquito	Linfoma cutâneo primário de células T CDS positivo acral
Leucemia/linfoma de células T adultas	Distúrbio linfoproliferativo cutâneo primário de células T CD4+ pequenas/médias
Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal	Linfoma periférico de células T, SOE

Linfoma intestinal de células T	Linfoma angioimunoblástico de células T e outros linfomas nodais de origem de células T foliculares auxiliares (TFH)
Linfoma de células T associado a enteropatia	Linfoma angioimunoblástico de células T
Linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico	Linfoma folicular de células T
Linfoma de células T intestinal, NOS	Linfoma de células T periféricas nodais com fenótipo TFH
Distúrbio linfoproliferativo de células T indolentes do trato gastrointestinal	Linfoma anaplásico de grandes células, ALK-positivo
Linfoma hepato-esplênico de células T	Linfoma anaplásico de grandes células, ALK-negativo
Linfoma subcutâneo de células T tipo paniculite	Linfoma anaplásico de grandes células associado a implante mamário

---

Fonte: Adaptado de *World Health Organization Classification of Tumours* (SWERDLOW et al., 2017).

## ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FREQUÊNCIA DE LESÕES ORAIS E MAXILOFACIAIS EM DOIS TIPOS DE SERVIÇO: CLÍNICO E LABORATORIAL

**Pesquisador:** Ricardo Alves de Mesquita

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 10723019.0.1001.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.313.870

#### Apresentação do Projeto:

Os estudos epidemiológicos permitem a melhor compreensão acerca da extensão e nível de acometimento das doenças bucais na população, sendo fundamentais para programas de prevenção, além de fornecerem informações que norteiem o clínico sobre o que ele deve esperar acerca da frequência de ocorrência das doenças e suas associações com fatores de risco. Será realizado um estudo retrospectivo, através do qual se analisará informações contidas em prontuários dos arquivos de dois serviços (clínico e laboratorial), do setor de Estomatologia e Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FO-UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais. Informações contidas em prontuários dos arquivos dos serviços (clínico e laboratorial) dos centros de referência da **Universidade de Pernambuco, Universidade Federal de Goiás, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de Pelotas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Amazonas, Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade de São Paulo e Universidade Estadual da Paraíba** também serão analisadas. Os dados serão obtidos a partir dos prontuários disponíveis da Clínica de Patologia e Estomatologia da FO-UFMG, do serviço de Laboratório de Patologia Bucamaxilofacial da FO-UFMG e também dos serviços clínicos e laboratoriais dos outros centros de referência. Informações com relação ao sexo, idade, e cor da pele de crianças/adolescentes, adultos e idosos serão coletadas. Informações com relação ao tabagismo (sim/não), uso de álcool (sim/não) e uso de próteses

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**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: 3.313.870

(sim/não) dos adultos e idosos também serão coletadas. Informações com relação a localização da lesão (lábios, língua, assoalho bucal, gengiva, palato, bochecha, orofaringe, mucosa alveolar, óssea, múltiplas, outras, não apresenta alteração, sem informação) e sintomatologia (sim, não e sem informação) também serão coletadas. As lesões terão seu diagnóstico individual baseado em dois critérios. Neoplasmas benignos e malignos serão classificados de acordo com a classificação da OMS de 2017.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar e comparar a frequência de lesões orais e maxilofaciais em crianças/adolescentes, adultos e idosos em dois tipos de serviços de referência em Estomatologia e Patologia Bucal (clínico e laboratorial) na Universidade Federal de Minas Gerais e em outros centros de referência brasileiros: Universidade de Pernambuco, Universidade Federal de Goiás, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de Pelotas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Amazonas, Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade de São Paulo e Universidade Estadual da Paraíba.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

O risco seria a divulgação de informações (nome e endereço) dos participantes, cujos prontuários vão ser acessados para a coleta de dados provocando constrangimento. No entanto, como descrito no projeto de pesquisa, o anonimato dos participantes será preservado e nenhuma informação pessoal vai ser divulgada.

Benefícios:

Existe uma grande lacuna na literatura científica no que concerne os estudos comparando a frequência de lesões orais e maxilofaciais em serviços clínicos e laboratoriais. Desta forma, este estudo será útil, pois revelará a real frequência destas lesões nos casos de avaliação de dados de origem clínica e dados de origem laboratorial, o que fará com que condições de diagnóstico majoritariamente clínico não sejam subnotificadas ou agravos

que obrigatoriamente necessitam de confirmação laboratorial não sejam descritos de forma imprecisa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto é exequível. E trata-se de um estudo epidemiológico que auxilia na elaboração de hipóteses diagnósticas e de causalidade, e também na obtenção de dados acerca da prevalência e

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
**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: 3.313.870

incidência de moléstias, permitindo o clínico estimar a possibilidade de encontrar determinada doença em sua prática

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes termos: PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1306455.pdf, Ficha\_Servico\_Laboratorial.pdf, Prontuario\_Servico\_Clinico.pdf, Justificativa\_Ausencia\_TCLE.pdf, Projeto\_Lesoes\_Orais\_Maxilofaciais.pdf, Parecer\_Institucional.pdf, TCUD\_UPE.pdf, TCUD\_USP.pdf, TCUD\_UFSC.pdf, TCUD\_UFRJ.pdf, TCUD\_UFPEI.pdf, TCUD\_UFRGS.pdf, TCUD\_UFMG.pdf, TCUD\_UFG.pdf, TCUD\_UFAM.pdf, TCUD\_UEPB.pdf,

**Recomendações:**

Recomenda-se a APROVAÇÃO do projeto de pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Somos favoráveis à diligência do projeto FREQUÊNCIA DE LESÕES ORAIS E MAXILOFACIAIS EM DOIS TIPOS DE SERVIÇO: CLÍNICO E LABORATORIAL do Pesquisador Responsável Prof. Ricardo Alves de Mesquita.

**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_DO_PROJETO_1306455.pdf	22/03/2019 10:27:49		Aceito
Outros	Ficha_Servico_Laboratorial.pdf	21/03/2019 18:47:48	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	Prontuario_Servico_Clinico.pdf	21/03/2019 18:47:26	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_Ausencia_TCLE.pdf	21/03/2019 18:46:45	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**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: 3.313.870

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Lesoes_Orais_Maxilofaciais.pdf	21/03/2019 18:33:29	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Institucional.pdf	21/03/2019 17:15:47	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	TCUD_USP.pdf	21/03/2019 17:14:31	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	TCUD_UPE.pdf	21/03/2019 17:14:05	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	TCUD_UFSC.pdf	21/03/2019 17:13:38	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	TCUD_UFRJ.pdf	21/03/2019 17:13:26	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	TCUD_UFRGS.pdf	21/03/2019 17:13:07	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	TCUD_UFPel.pdf	21/03/2019 17:12:53	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	TCUD_UFMG.pdf	21/03/2019 17:12:38	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	TCUD_UFG.pdf	21/03/2019 17:12:16	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	TCUD_UFAM.pdf	21/03/2019 17:11:39	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Outros	TCUD_UEPB.pdf	21/03/2019 17:11:13	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	21/03/2019 15:59:28	LUCAS GUIMARAES ABREU	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 08 de Maio de 2019

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Eliane Cristina de Freitas Rocha**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

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

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br