

Influência do CD 20 na refratariedade do linfoma de Hodgkin clássico ao tratamento inicial com o esquema ABVD, no Ceará, Brasil

Primeira submissão em 30/05/08
Última submissão em 22/04/09
Aceito para publicação em 09/06/09
Publicado em 20/06/09

Influence of CD 20 antigen expression in the refractoriness of classical Hodgkin lymphoma in the first line treatment with ABVD protocol in Ceará state, Brazil

Rogério Pinto Giesta¹; Francisco Dário Rocha Filho²; Francisco Valdeci de Almeida Ferreira³; Acy Telles de Souza Quixadá⁴; Jorg Heukelbach⁵; Marília de Andrade Guedes Giesta⁶

unitermos	resumo
<p>Linfoma de Hodgkin clássico</p> <p>Refratariedade</p> <p>CD 20</p>	<p>Introdução: A significância prognóstica do marcador imunológico CD 20 no linfoma de Hodgkin clássico (LHc) ainda é incerta, particularmente no que se refere à refratariedade ao tratamento inicial. Objetivos: Avaliar a influência da positividade do marcador CD 20 na refratariedade do LHc ao tratamento poliquimioterápico inicial, com o esquema doxorrubicina 25 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vinblastina 6 mg/m² e dacarbazina 375 mg/m² (ABVD), no Ceará, Brasil. Materiais e métodos: Estudo analítico incluindo 97 pacientes com diagnóstico de LHc firmado entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004. A análise foi realizada avaliando variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais. Resultados: Foi evidenciada uma positividade do CD 20 em 38,1% dos pacientes. Na análise bivariada, CD 20 positivo (razão de chance [RC] = 4,02; intervalo de confiança [IC] = 1,09 – 8,54; p = 0,02), a presença de sintomas B (RC = 4,02; IC = 1,18-17,51; p = 0,01) e a elevação da desidrogenase láctica (mediana não-refratários 248,5 [200,5 – 389,5]; mediana refratários 356 [208,5 – 545]; p = 0,03) apresentaram relação de pior prognóstico quanto à refratariedade. Na regressão logística, o CD 20 positivo (RC ajustada = 3,6; IC = 0,99 – 13,09; p = 0,05) e a presença de sintomas B (RC ajustada = 5,41; IC = 1,16 – 25,34; p = 0,03) continuaram apresentando pior prognóstico. Discussão: Esses dados coincidem com a literatura, em que a positividade do marcador CD 20 está relacionada com pior resposta ao tratamento com ABVD. Conclusão: Os nossos dados indicam que o tratamento com ABVD não é completamente adequado para a abordagem terapêutica inicial deste subgrupo de pacientes e novas pesquisas precisam ser realizadas no sentido de aperfeiçoar o tratamento destes pacientes.</p>

abstract

key words

Introduction: The prognostic value of CD20 antigen expression in classical Hodgkin lymphoma (cHL) is uncertain, particularly regarding the refractoriness to first-line treatment. **Objectives:** To assess the influence of CD20 positiveness on the refractoriness of cHL to first-line chemotherapy with ABVD protocol in Ceará State, Brazil. **Materials and methods:** Analytical study including 97 patients diagnosed with cHL between January/2000 and December/2004. The analysis was performed evaluating demographic, clinical and laboratory variables. **Results:** CD20 antigen expression was positive in 38.1% of the patients. In the bivariate analysis, CD20 antigen expression (OR = 4.02; CI = 1.09 – 8.54; p = 0.02), the presence of B-symptoms (OR = 4.02; CI = 1.18-17.51; p = 0.01) and an elevated lactate dehydrogenase level (median not refractory 248.5 [200.5 – 389.5]; median refractory 356 [208.5-545]; p = 0.03) showed worse prognosis as to refractoriness. In the logistic regression analysis, the presence of CD 20 (OR = 3.6; CI = 0.99-13.09; p = 0.05) and B-symptoms (OR = 5.41; CI = 1.16-25.34; p = 0.03) continued to show worse prognosis. **Discussion:** These findings coincide with literature data indicating that CD 20 antigen expression is associated with low response to treatment with ABVD. **Conclusion:** Our data show that the treatment with ABVD is not totally appropriate for the initial therapeutic approach in this subgroup of patients and that further studies are required to optimize their treatment.

Classical Hodgkin lymphoma
Refractoriness
CD 20 antigen

1. Professor assistente da Universidade Federal do Ceará (UFC); doutorando em Oncologia pelo Hospital A. C. Camargo.

2. Ex-professor adjunto da UFC; pós-doutor em Patologia pela Universidade de Paris V, Departamento de Patologia e Medicina Legal da UFC.

3. Ex-professor adjunto da UFC; pós-doutor em Patologia pela Universidade do Porto, Departamento de Patologia e Medicina Legal da UFC.

4. Médica hematologista do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE).

5. Professor adjunto da UFC; bolsista de Produtividade em Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Nível 1C, Departamento de Saúde Comunitária da UFC.

6. Médica formada pela Faculdade de Medicina da UFC.

Introdução

O linfoma de Hodgkin clássico (LHc) é uma neoplasia linfoproliferativa sólida que pode ser originada a partir de apenas um linfonodo isolado ou de uma cadeia de linfonodos de um mesmo sítio anatômico. Caracteriza-se morfológicamente pela presença da célula de Reed-Sternberg (RS) imersa em um substrato celular de aspecto inflamatório. A célula RS é, portanto, essencial para o diagnóstico histopatológico do LHc, porém não é patognomônica desta doença, pois pode ser encontrada em outras patologias, como na mononucleose infecciosa^(2, 4).

Atualmente, a imuno-histoquímica tem um grande valor diagnóstico na reorganização dos subtipos histológicos tradicionais do linfoma de Hodgkin, assim como na distinção de outras desordens linfoproliferativas com células RS símile^(3, 5, 7).

O marcador imunológico CD 20 é uma fosfoproteína transmembrana não-glicosilada de 35kD, com funções de canal de cálcio. Ele está envolvido na regulação da ativação, proliferação e diferenciação dos linfócitos B^(15, 16). O CD 20 é um antígeno primariamente associado a linfócitos B, sendo expresso em linfócitos pré-B medulares e linfócitos B maduros, mas não sendo expresso em plasmócitos. Apesar de recentes evidências sugerirem uma origem da célula RS a partir de células B, a maior parte destas células não é marcada pelo antígeno CD 20⁽¹⁵⁾.

O tratamento do LHc é um dos grandes triunfos da medicina no século XX. O LHc tornou-se um dos melhores exemplos de neoplasia curável, quando abordada corretamente. O LH é curável em mais de 90% dos casos^(6, 22).

O LHc era considerado praticamente incurável antes de 1960, quando somente uma minoria dos pacientes com doença localizada e tratada com radioterapia poderia ser curada. A moderna quimioterapia que apareceu durante a Segunda Guerra Mundial começou a grande mudança no prognóstico destes pacientes.

Observa-se que a grande eficácia do atual tratamento quimioterápico para o LHc tem promovido uma substancial modificação no prognóstico dessa neoplasia, entretanto, ainda existe um número considerável de pacientes que não respondem satisfatoriamente ao tratamento padronizado, os quais são candidatos a uma segunda abordagem terapêutica com tratamentos alternativos. Há uma tendência de se tentar encontrar fatores que possam contribuir para uma padronização de um escalonamento da intensidade

do tratamento, personalizando-o, para evitar o super ou o subtratamento e, também, tentar antever quais pacientes necessitarão de maior dose de quimioterapia ou quais serão candidatos a um tratamento alternativo.

Objetivo

O objetivo deste trabalho é descrever a influência da positividade do marcador imunológico CD 20 na refratariedade do LHc ao tratamento poliquimioterápico inicial com o esquema doxorubicina 25 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vinblastina 6 mg/m² e dacarbazina 375 mg/m² (ABVD), no Ceará, Brasil.

Materiais e métodos

Este estudo consiste em uma análise estatística dos pacientes com diagnóstico histopatológico de LHc firmado entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004. A análise foi retrospectiva de janeiro de 2000 a dezembro de 2003 (análise de prontuários) e prospectiva de janeiro de 2004 a dezembro de 2005, quando se parou o acompanhamento.

Foram relacionados 97 pacientes que foram diagnosticados e tratados no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará (UFC), ou no Instituto do Câncer do Ceará (ICC), os únicos centros de referência no tratamento de pacientes adultos com LHc do estado.

Foram excluídos os pacientes com material da biópsia inadequado para novos estudos, os pacientes que se recusaram a receber o protocolo ABVD ou que abandonaram o tratamento antes de seu término e os pacientes com sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

O tratamento preconizado foi o esquema de quimioterapia ABVD. Na ocorrência de resposta completa, havia previsão de tratamento radioterápico campo envolvido para as regiões de comprometimento linfonodal maciço.

Refratariedade foi definida como a persistência de gânglios residuais ou de imagens tomográficas sugestivas de presença de linfonodos residuais ou a persistência de sinais clínicos de atividade da doença após o término do tratamento inicial.

A presença de sintomas B foi definida como febre maior que 38°C por três dias consecutivos, sudorese noturna

profusa e perda de peso superior a 10% do peso corporal basal nos últimos seis meses⁽¹⁰⁾.

O exame histopatológico de todas as biópsias foi realizado no ICC por dois hematopatologistas (FVAF e FDRF), de modo que estes não tiveram acesso aos dados clínico-laboratoriais e aos dados de identificação do paciente.

Todas as amostras de biópsia deste estudo foram submetidas aos marcadores imunológicos CD 15, CD 20 e CD 30, correspondendo ao padrão de marcadores linfoides para LHC descritos na literatura^(14, 17). Além destes, foram submetidos aos marcadores CD 3, CD 45 e EMA.

Os cortes foram incubados com os seguintes anticorpos primários:

- anticorpo monoclonal CD 3 – linfócitos T (Catálogo nº M 7254 Dako Corp. Carpinteria, Califórnia, EUA);
- anticorpo monoclonal LC3D1 (CD 15) – (Catálogo nº M 733, Dako);
- anticorpo monoclonal L26 (CD 20) – (Catálogo nº M 774, Dako);
- anticorpo monoclonal BerH2 (CD 30) – (Catálogo nº M 751, Dako);
- anticorpo monoclonal CD 45 - antígeno comum leucocitário – (Catálogo nº M 701, Dako);
- anticorpo monoclonal EMA - antígeno epitelial membranar (Catálogo nº M 613, Dako).

Foram realizados controles positivo e negativo para a técnica de imuno-histoquímica.

O critério de positividade para os marcadores imunológicos foi a presença de, pelo menos, uma célula de Reed-Sternberg positiva para o marcador estudado.

Os dados foram digitados em um banco utilizando o programa Epi Info (versão 6.04d; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) e checados por erros de digitação. Frequências relativas foram comparadas utilizando o teste Qui-quadrado. Para comparar dados não-paramétricos entre grupos, o teste de Mann Whitney foi usado. Para análise multivariada, os dados foram transferidos para o programa STATA (versão 9.0; Stata Corporation, College Station, USA). Regressão logística foi realizada para identificar os fatores que, de forma independente, estão associados à refratariedade ao tratamento. Foi realizada análise de forma *backward elimination*, com eliminação das variáveis do modelo que modificaram as demais variáveis em menos do que 10% do valor da *odds ratio* ajustada. Foram incluídas na regressão logística todas as variáveis com o nível $p < 0,2$ na análise bivariada.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do ICC, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde, merecendo aprovação sem pendências.

Resultados

Dos 97 pacientes incluídos no estudo, 51 eram do sexo feminino (52,6%) e 46 do sexo masculino (47,4%).

A idade dos pacientes ao diagnóstico variou de cinco a 76 anos, com mediana de 24 anos (amplitude interquartil: 20 – 32 anos). Verificou-se apenas um pico de incidência, o qual ocorreu entre 10 e 39 anos, com 78 pacientes (80,4%).

Sessenta e cinco pacientes eram portadores de LHC subtipo esclerose nodular (EN) (67,0%), 21 pacientes apresentaram o subtipo celularidade mista (CM) (21,6%), cinco pacientes apresentaram o subtipo rico em linfócitos (RL) (5,2%), quatro pacientes apresentaram o subtipo depleção linfocítica (DL) (4,1%) e dois pacientes apresentaram o subtipo interfolicular (IF) (2,1%).

Sete pacientes foram diagnosticados em estágio clínico I da classificação de Cotswolds⁽¹⁰⁾(7,2%), 43 pacientes em estágio clínico II (44,3%), 23 pacientes em estágio clínico III (23,7%) e 24 pacientes em estágio clínico IV (24,8%).

Sintomas B estavam presentes em 63 pacientes (64,9%). Onze pacientes apresentaram infiltração da medula óssea ao diagnóstico (11,3%).

A prevalência do marcador CD 15 foi de 81,4% (79 pacientes), do CD 20 (**Figura**) foi de 38,1% (37 pacientes) e do CD 30, 100,0% (97 pacientes).

Vinte e seis pacientes foram refratários ao tratamento inicial com o protocolo poliquimioterápico ABVD, necessitando de uma segunda abordagem terapêutica (26,8%).

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 34,7 meses (1-70 meses).

Na análise bivariada, a idade, a positividade do marcador CD 20, o estágio clínico da doença, a presença de sintomas B, o valor da fosfatase alcalina sérica, o valor da desidrogenase lática sérica e a presença de infiltração da medula óssea pelo linfoma apresentaram $p < 0,2$. (**Tabela 1**). Estas variáveis foram analisadas em uma regressão logística.

Variáveis analisadas quanto à relação de prognóstico na refratariedade do LHC ao tratamento inicial com o esquema ABVD (análise bivariada)

Tabela 1

		Frequência de refratariedade	RC (95% IC)	Valor de p
Sexo	Feminino	15/51 (29,4%)		
	Masculino	11/46 (23,9%)	0,75 (0,27-2,05)	0,54
Idade	< 50 anos	24/81 (29,6%)		
	≥ 50 anos	2/16 (12,5%)	0,34 (0,04-1,68)	0,16
Classificação histopatológica	Depleção linfocítica	1/4 (25,0%)		
	Rico em linfócitos	2/5 (40,0%)		
	Esclerose nodular	19/65 (29,2%)		
	Celularidade mista	4/21 (19,0%)		
Antígeno CD 15	Interfolicular	0/2 (0%)		0,73
	Negativo	7/18 (38,9%)		
Antígeno CD 20	Positivo	19/79 (24,1%)	0,50 (0,15-1,75)	0,20
	Negativo	11/60 (18,3%)		
Estádio clínico	Positivo	15/37 (40,5%)	3,04 (1,09-8,54)	0,017
	I+II	10/50 (20,0%)		
Sintomas B	III+IV	16/47 (34,0%)	2,06 (0,75-5,82)	0,12
	Ausentes	4/34 (11,8%)		
Hematócrito (%)	Presentes	22/63 (34,9%)	4,02 (1,18-17,51)	0,014
	Abaixo do normal*	18/65 (27,7%)		
Hemoglobina (mg/dl)	Normal**	8/32 (25,0%)	0,87 (0,28-2,49)	0,78
	Abaixo do normal***	9/40 (22,5%)		
Leucometria (mg/dl)	Normal****	17/57 (29,8%)	0,68 (0,24-1,9)	0,42
	Não-refratário: mediana	7.500 (5.500-10.300)		
Linfometria (%)	Refratário: mediana	8.900 (4.400-12.500)		0,34
	Não-refratário: mediana	19 (11-25)		
Plaquetometria (x1000)	Refratário: mediana	20 (9-34)		0,93
	Não-refratário: mediana	303,5 (232-371)		
VHS (mm/1ª hora)	Refratário: mediana	345 (224-427)		0,48
	Não-refratário: mediana	52,5 (17-78)		
Glicemia de jejum (mg/dl)	Refratário: mediana	62 (43-91)		0,32
	Não-refratário: mediana	89 (82-96)		
Fosfatase alcalina(U/l)	Refratário: mediana	88 (78-109)		0,89
	Não-refratário: mediana	201 (130-281)		
LDH (U/l)	Refratário: mediana	286 (158-414)		0,12
	Não-refratário: mediana	248,5 (200,5-389,5)		
Biópsia de medula óssea	Refratário: mediana	356 (208,5-545)		0,04
	Negativa	21/86 (24,4%)		
	Positiva	5/11 (45,5%)	2,58 (0,56-11,22)	0,14

* Definido como < 42% para homens e < 37% para mulheres.

** Definido como ≥ 42% para homens e ≥ 37% para mulheres.

*** Definido como < 13 mg/dl para homens e < 12 mg/dl para mulheres.

**** Definido como ≥ 13 mg/dl para homens e ≥ 12 mg/dl para mulheres.

LHC: linfoma de Hodgkin clássico; ABVD: esquema doxorubicina 25 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vinblastina 6 mg/m² e dacarbazina 375 mg/m²; RC: razão de chance; IC: intervalo de confiança; VHS: velocidade de hemossedimentação; LDH: desidrogenase láctica.

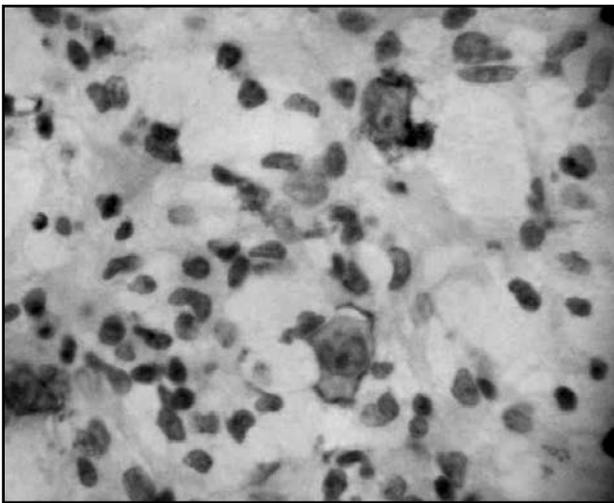


Figura – Células Reed-Sternberg marcadas pelo CD 20

Na análise multivariada, a presença do marcador CD 20 positivo e a presença de sintomas B aumentaram significativamente as chances de refratariedade do LHC ao tratamento inicial com o esquema ABVD (**Tabela 2**)

Análise multivariada dos fatores associados à refratariedade do LHC ao tratamento inicial com o esquema ABVD

Tabela 2

Variável independente	RC ajustada	95% IC	Valor de p
Sintomas B presentes	5,41	1,16 – 25,34	0,03
CD 20 positivo	3,60	0,99 – 13,09	0,05

LHC: linfoma de Hodgkin clássico; ABVD: esquema doxorrubicina 25 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vinblastina 6 mg/m² e dacarbazina 375 mg/m²;
RC: razão de chance; IC: intervalo de confiança.

Discussão

Este trabalho mostrou que a positividade do marcador imunológico CD 20 e a presença de sintomas B estão relacionados, de forma independente, com o pior prognóstico quanto à refratariedade do LHC ao tratamento inicial com o esquema de poliquimioterapia ABVD.

Em outros estudos realizados no Brasil, a positividade para o CD 20 variou de 4,5% a 17,6%^(1, 12, 13, 20). Em uma revisão bibliográfica internacional, a positividade para o CD 20 variou de 4,5% (Pinto)⁽¹³⁾ a 58,2% (Schmid)⁽¹⁸⁾. O presente trabalho evidenciou uma positividade do CD

20 de 38,1%, o que pode estar elevado em comparação com a maioria dos trabalhos já publicados. Isso pode ter ocorrido devido à melhora da técnica imuno-histoquímica utilizada. Vassalo⁽²¹⁾ refere que a expressão de CD 20 e a variação em sua expressão podem ser devidas a detalhes técnicos, como procedimentos de fixação diferentes, anticorpos ou métodos de recuperação antigênica usados.

Alguns pesquisadores estudaram a relação entre a positividade do marcador CD 20 e o prognóstico do LHC^(8, 9, 11, 15, 16, 19, 20), contudo apenas Donnelly⁽⁸⁾ estudou a relação entre a positividade do marcador CD 20 e a refratariedade ao tratamento inicial. Ele observou 181 pacientes dos subtipos EN e CM, entre os anos de 1992 e 1999, de todos os graus. Os pacientes foram tratados com ABVD, MOPP/ABVD, MOPP-ABV ou outros esquemas de poliquimioterapia associados ou não à radioterapia, ou ainda, radioterapia exclusiva. Donnelly evidenciou que os pacientes que apresentaram CD 20 positivo tiveram um pior prognóstico quanto à refratariedade, ao tempo livre de doença e à sobrevida. Infelizmente, em seu trabalho, o tratamento inicial não foi padronizado, o que prejudica o valor de suas conclusões. Apesar disso, seus dados coincidem com os dados encontrados nesse estudo no que se refere à refratariedade do LHC ao tratamento inicial.

Conclusão

Os nossos dados indicam que a presença de sintomas B e a positividade do marcador imunológico CD 20 estão relacionadas com pior prognóstico no que se refere à refratariedade do LHC ao tratamento inicial com o protocolo ABVD. Sendo confirmado este dado em outros estudos, com um maior número de pacientes e com o tratamento inicial padronizado com o esquema ABVD, haverá mais respaldo científico para afirmar que este tratamento não é completamente adequado para a abordagem terapêutica inicial dos pacientes com LHC e CD 20 positivo. A partir disso, novas pesquisas seriam incentivadas no sentido de personalizar o tratamento destes pacientes.

Conflito de interesses

Os autores reportam que não há um possível conflito de interesses.

Agradecimento à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

1. ABREU, E. S. *et al.* Doença de Hodgkin infanto-juvenil no Estado do Ceará e sua relação com o vírus de Epstein-Barr: parâmetros clínicos e análise morfológica, imunohistoquímica e por hibridização *in situ*. *J. Bras. Patol.* v. 33, n. 4, p. 178-84, 1997.
2. ADDIS, B. J.; ISAACSON, P. G. Large cell lymphoma of the mediastinum: a B-cell tumor of probable thymic origin. *Histopathology.* v. 10, p. 379-90, 1986.
3. BROUSSET, P. Recent advances in Hodgkin's disease. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA. Curso curto CC11, Sociedade Brasileira de Patologia, Curitiba, 1999.
4. BURKE, J. S. Hodgkin's disease: histopathology and differential diagnosis. In: KNOWLES, D. M. *Neoplastic hematopathology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992. Cap. 16; p. 497-533.
5. CHAN, J. K. C. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematological Oncology.* v. 19, p. 129-50, 2001.
6. DIEHL, V.; THOMAS, R. K.; RE, D. Hodgkin lymphoma – diagnosis and treatment. *Lancet.* v. 5, p. 19-26, 2004.
7. DOGAN, A. *et al.* Micronodular T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma of the spleen: histology, immunophenotype and differential diagnosis. *Am. J. Surg. Pathol.* v. 27, p. 903-11, 2003.
8. DONNELLY, G. B. *et al.* Increased treatment failure in patients with CD 20 positive classic Hodgkin's disease. *Blood.* v. 94, p. 598, 1999.
9. ENBLAD, G.; SUNDSTRON, C.; GLIMERLIUS, B. Immunohistochemical characteristics of Hodgkin and Reed-Sternberg cells in relation to age and clinical outcome. *Histopathology.* v. 22, p. 535-41, 1993.
10. LISTER, T. A. *et al.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staining of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J. Clin. Oncol.* v. 17, n. 11, p. 1630-6, 1989.
11. MOLOT, R. S. *et al.* The clinical relevance of L26, a B-cell-specific antibody, in Hodgkin's disease. *Am. J. Clin. Oncol.* v. 3, n. 7, p. 185-8, 1994.
12. OLIVEIRA, D. E. *et al.* Hodgkin's disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil. Characterization of Clinicopathologic aspects and relationship with Epstein-Barr virus infection. *A. M. J. Pathol.* v. 118, p. 25-30, 2002.
13. PINTO, M. T. *Estudo comparativo da associação do vírus de Epstein-Barr com o linfoma de Hodgkin clássico em adulto. Estudo imuno-histoquímico e por hibridização in situ de casos do Ceará (Brasil) e da França.* Fortaleza, 2003. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Departamento de Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Ceará.
14. POPPEMA, S. Lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Semin. Diagn. Pathol.* v. 9, n. 4, p. 257-64, 1992.
15. PORTLOCK, C. S. *et al.* Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. *British J. Haematol.* v. 125, p. 701-8, 2004.
16. RASSIDAKIS, G. Z. *et al.* CD20 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: Associations with presenting features and clinical outcome. *J. Clin. Oncol.* v. 20, n. 5, p. 1278-87, 2002.
17. SAID, J. W. The immunohistochemistry of Hodgkin's disease. *Semin. Diagn. Pathol.* v. 9, n. 4, p. 265-71, 1992.
18. SCHMID, C. *et al.* Expression of B-cell antigen by Hodgkin's disease and Reed-Sternberg cells. *Am. J. Pathol.* v. 139, p. 701-7, 1991.
19. TZANKOV, A. *et al.* Prognostic significance of CD20 expression in classical Hodgkin lymphoma: A clinicopathological study of 119 cases. *Clin. Cancer Research.* v. 9, p. 1381-6, 2003.
20. VASSALO, J. *et al.* Further remarks on the expression of CD20 in classical Hodgkin's lymphomas. *Haematologica.* v. 3, n. 87, ELT17, 2002.
21. VASSALO, J. *et al.* Histological classification of 1.025 cases of Hodgkin's lymphoma from the State of São Paulo, Brazil. *São Paulo Med. J.* v. 3, n. 123, p. 134-6, 2005.
22. YUNG, L.; LINCH, D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* v. 361, p. 943-51, 2003.

Endereço para correspondência

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará
Rua Gerardo Rangel, s/n – Derby
CEP: 62041-630 – Sobral-CE