

LINFOMA MALT EM RETO: REGRESSÃO COMPLETA APÓS QUIMIOTERAPIA R-CHOP

MALT lymphoma in rectum: complete regression after R-CHOP chemotherapy

Leandro Rangel de Azevedo¹, João Tadeu Damian Souto Filho², Enilton Monteiro Machado³, Inêz Barcellos de Andrade⁴

1. Graduando em medicina da Faculdade de Medicina de Campos

2. Mestre em Hematologia e Professor da Faculdade de Medicina de Campos

3. Cirurgião Coloproctologista e Professor da Faculdade de Medicina de Campos

4. Mestre em Tecnologia Educacional em Ciências e Saúde e Professora da Faculdade de Medicina de Campos

Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMO

Introdução: Os linfomas de tecido linfóide associado à mucosa (MALT) são linfomas não Hodgkin de células B que podem surgir em diversas áreas extra nodais, sendo mais frequentes nos estômago. A apresentação primária em reto é particularmente rara, havendo poucos relatos de casos. Por sua raridade, não há consenso sobre a melhor forma de tratamento. **Objetivo:** Descrever um caso de linfoma MALT em reto, em uma paciente do sexo feminino e a sua resposta ao tratamento quimioterápico R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona). **Métodos:** Estudo descritivo na forma de relato de casos e revisão de literatura. **Relato de caso:** Mulher de 55 anos iniciou há 4 anos, quadro clínico de hematoquezia e tenesmo, associada a distensão e sensação de plenitude abdominal. Evoluiu com queixas de astenia e dor do tipo cólica de fraca intensidade em hipocôndrio esquerdo. Apresentava histórico de câncer de mama tratada cirurgicamente e com quimioterapia há 7 anos. Após investigação foi realizado o diagnóstico de linfoma MALT de reto, classificado com estágio II pela classificação de Ann Arbor. Paciente recebeu 8 ciclos de quimioterapia do regime R-CHOP e obteve remissão completa do tumor. **Conclusões:** Tendo em vista a raridade da apresentação do linfoma MALT primário de reto e da ausência de consenso sobre o tratamento ideal, observamos que, através do presente caso, o tratamento quimioterápico com o protocolo R-CHOP possibilita atingir remissão completa de forma eficaz e segura.

DESCRIPTORIOS: linfoma MALT, linfoma reto, quimioterapia, R-CHOP.

ABSTRACT

Introduction: The mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas are B-cell non-Hodgkin that can arise in a number of extra nodal areas, being more frequent in the stomach. The primary presentation in the rectum is particularly rare, with few case reports. Because of its rarity, there is no consensus on the best treatment. **Objective:** To describe a case of MALT lymphoma in the rectum, in a female patient and their response to R-CHOP chemotherapy (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone). **Methods:** Descriptive study as a case report and literature review. **Case report:** A Woman with 55 years-old began 4 years ago with hematochezia and tenesmus, associated with abdominal distension and feeling fullness. The patient developed asthenia and pain of weak intensity in the left upper quadrant. Had breast cancer history treated surgically and with chemotherapy for 7 years. After investigation, we performed the diagnosis of MALT lymphoma of the rectum, classified with stage II by Ann Arbor classification. Patient received 8 cycles of R-CHOP chemotherapy regimen and achieved complete remission. **Conclusions:** Given the rarity of presentation of MALT primary lymphoma of the rectum and the lack of consensus on the optimal treatment, we found that, through the present case, the chemotherapy treatment with R-CHOP protocol allows achieving complete remission effectively and safe.

KEY WORDS: MALT lymphoma, rectal lymphoma, chemotherapy, R-CHOP.

INTRODUÇÃO

Em 1832 Thomas Hodgkin introduziu o tema linfoma em ciências médicas [1]. O linfoma de tecido linfóide associado à mucosa (MALT) foi descrito pela primeira vez em 1983 por Isaacson e Wright [18]. Este tipo de linfoma geralmente surge em órgãos que possuem tecido linfóide e tem sua etiologia exata desconhecida, contudo acredita-se que à estimulação antigênica persistente desencadeada por uma infecção crônica, como a infecção por *Helicobacter pylori* ou um processo auto-imune podem ser os responsáveis pelo seu desenvolvimento [2,3]. Doença inflamatória intestinal e imunossupressão (após transplante, AIDS, ou distúrbio imunitário) têm sido relatados como sendo fatores de risco para o surgimento de linfoma MALT [4]. O linfoma MALT desenvolve-se em diversas localizações anatômicas, como por exemplo, estômago (70% de todos os casos), glândula salivar, da tireóide e mama, entretanto, o acometimento colorretal é muito raro [5-6].

O linfoma gastrointestinal primário representa 5% de todos os linfomas, o envolvimento colorretal responde por 10-20% destes [7-8]. A incidência desta patologia é rara e corresponde a 0,05% de todas as neoplasias de cólon e a 0,1% dos tumores retais primários [9]. As lesões em reto são predominantemente não-Hodgkin [9]. O subtipo histológico mais comum que acomete o cólon e reto é o linfoma difuso de grandes células B [1]. Há uma maior prevalência do sexo masculino, homens são afetados duas vezes mais do que as mulheres [10], com uma incidência máxima entre a quinta e sétima década [11].

Os sintomas mais comuns na maioria dos pacientes são dor abdominal e perda de peso ou mudança nos hábitos intestinais. O ceco é a localização mais frequente para o linfoma primário colorretal, provavelmente devido à maior quantidade de tecido linfóide nessa região [11]. O linfoma é a sexta causa mais comum de câncer nos Estados Unidos da América, com um aumento na incidência nos últimos anos [12].

Dawson et al [13] estabeleceu em 1961 critérios para o diagnóstico de linfomas colorretais primários são eles: (a) O paciente é visto pela primeira vez, e não há linfadenopatia superficial palpável, (b) As radiografias de tórax não mostram aumento óbvio de linfonodos mediastinais, (c) As contagens de glóbulos brancos, total e diferencial, estão dentro dos limites normais, (d) Na laparotomia, apenas os linfonodos regionais são afetados pela doença, (e) o fígado e baço aparecer livre de tumor.

O linfoma MALT primário de reto, devido a sua raridade, ainda não possui um protocolo de trata-

mento amplamente estabelecido para esta entidade.

O regime CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) é uma das quimioterapias sistêmicas mais utilizadas em linfomas e parece ser uma boa terapia no linfoma MALT tendo em vista a sua eficácia, toxicidade, e popularidade nos outros linfomas. A adição de rituximab ao padrão CHOP (R-CHOP) resultou em melhores respostas e taxas de sobrevida [14]. O papel da cirurgia no linfoma primário de reto é controverso pois outros estudos mostraram bons resultados com a quimioterapia. Tendo em vista a raridade de casos relatados sobre o assunto e a necessidade de um melhor conhecimento sobre o tema, decidimos descrever um caso recentemente observado de uma paciente afetada por linfoma MALT primário de reto que teve remissão completa do tumor com tratamento quimioterápico pelo protocolo R-CHOP.

Objetiva-se, descrever um caso de linfoma MALT primário de reto, em uma paciente do sexo feminino, apresentando suas manifestações clínicas, características laboratoriais, exames de imagem e sua resposta ao tratamento quimioterápico com protocolo R-CHOP, além de revisar os casos já publicados e as diversas modalidades de tratamentos instituídos.

MÉTODO

O presente estudo consiste em um relato de caso de linfoma MALT primário de reto paciente adulta do sexo feminino acompanhada no Serviço de Oncologia e Hematologia da Clínica Santa Maria, Campos dos Goytacazes-RJ.

Os dados clínicos e laboratoriais, assim como o tratamento e a evolução clínica foram relatados de forma detalhada, de acordo com entrevista com a paciente e informações dos prontuários médicos. Não foram reveladas diretamente as identidades de pacientes ou médicos envolvidos.

Ao mesmo tempo, realizou-se uma revisão de literatura, através da busca em bases de dados eletrônicos. No banco de dados do Medline procurou-se artigos com as palavras chaves “MALT lymphoma”, “rectal lymphoma”, “colorectal lymphoma” e “lymphoma [and] rectum”. No banco de dados do Lilacs, utilizou-se os termos “linfoma MALT”, “linfoma retal”, “linfoma colorretal” e “linfoma [and] reto”. A procura por artigos foi complementada por uma pesquisa manual nas referências de outros artigos.

RELATO DO CASO

Mulher de 55 anos, branca, professora, casada, natural de Muriaé-ES, residente em Macaé-RJ. Iniciou há 4 anos, quadro clínico de hematoquezia e

tenesmo, associada a distensão e sensação de plenitude abdominal. Relatou ainda que no mesmo período apresentasse astenia e dor do tipo cólica de fraca intensidade em hipocôndrio esquerdo.

Apresentava histórico de câncer de mama (carcinoma ductal invasivo) há cerca de 7 anos, tratada cirurgicamente com quadrantectomia e esvaziamento axilar à esquerda, associado à quimioterapia adjuvante além de uso de tamoxifeno por 5 anos. Não apresentava histórico de tabagismo ou etilismo. Não fazia uso de medicações.

Apresentava histórico de exames de investigação sem definição diagnóstica. Há 3 anos realizou colonoscopia que descrevia reto médio e distal com mucosa com superfície granulosa, com neovascularização e friabilidade. Nesta época, a biópsia apresentava resultado de processo inflamatório crônico acentuado ulcerado. Há 2 anos, novo procedimento colonoscópico foi realizado evidenciando área mucosa de reto médio de característica infiltrativa e áreas de neovascularização. Nova biópsia foi realizada com imunohistoquímica tendo o resultado compatível com alterações reacionais / inflamatórias. Em decorrência da persistência dos sintomas, após um ano, os exames foram repetidos. A colonoscopia demonstrava no reto mucosa com área de infiltração, esbranquiçada e neovascularização, vasos da submucosa visíveis e distensibilidade preservada. O aspecto sugeria doença infiltrativa em depósito em submucosa (linfoma, amiloidose) (Figura 1). O exame histopatológico e imunohistoquímico foram conclusivos de linfoma não Hodgkin de pequenas células. Os marcadores CD20 positivo, CD3 negativo, CD5 negativo, CD10 negativo, CD 23 negativo, Ciclina D1 negativo, BCL-6 negativo, BCL-2 positivo, permitiram excluir as possibilidades diagnósticas de linfoma folicular e linfoma do manto, sendo compatível com linfoma MALT.

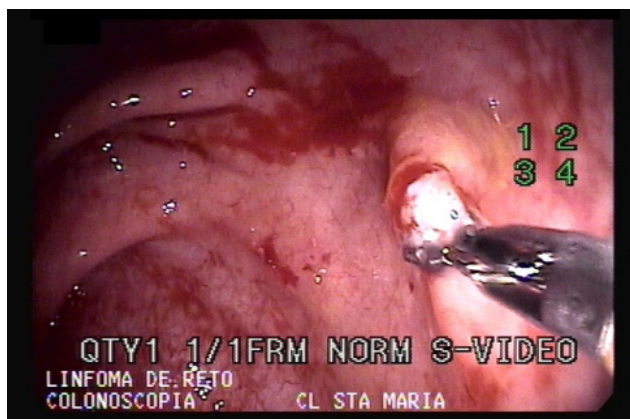


Figura 1 – Colonoscopia ao diagnóstico do linfoma MALT de reto

Exames adicionais foram realizados para estadiamento. A endoscopia digestiva alta apresentava ausência de lesão neoplásica, com hérnia hiatal por deslizamento, esofagite péptica erosiva (grau A de Los Angeles) e gastrite endoscópica enantematosa de antro (grau moderado). As biópsias que demonstraram gastrite crônica e atrofia leve, com teste de uréase positivo. O exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT SCAN) mostrou áreas focais de hipercaptação do radiofármaco em: 1) transição do reto sigmoides sem alterações morfológicas apreciáveis, sugerindo linfoma em atividade, e 2) linfonodo com dimensões normais, medindo 8mm, intercavaoártico, definido com achado inespecífico. Os linfonodos mediastinais e periretais apresentavam-se normais.

Os exames laboratoriais apresentaram resultados dentro dos valores da normalidade, exceto por fator anti-nuclear positivo 1/640 (Tabela 1). Realizada também avaliação cardiológica, apresentando eletrocardiograma e ecocardiograma normais.

Tabela 1 – Exames laboratoriais

Hemoglobina: 12,8	FAN: 1/640
Hematócrito: 37,4	Anti-DNA: negativo
VCM: 92	Anti-SM: negativo
Leucócitos: 5.000	Anti-SSA: negativo
Plaquetas: 226.000	Anti-RNP: negativo
Ferro: 104	Anti-SSB: negativo
Vitamina B12: 235	Fator reumatóide: negativo
Ácido fólico: 13,7	pANCA/cANCA: negativo
TGO: 21	ASCA: negativo
TGP: 18	Eletroforese de proteínas: normal
Fosfatase alcalina: 79	IgA: 247
GGT: 19	IgG: 1230
LDH: 154	IgM: 162
CPK: 74	Kappa: 319
Proteínas: 7,1	Lambda: 146
Anti-HBc : negativo	TAP: 11,2s
Anti-HBs: negativo	PTT: 27,7s
HBSAg : negativo	T4 livre: 1,06
Anti-HCV: negativo	TSH: 1,84
Anti-HIV : negativo	

O linfoma MALT primário de reto, pela dúvida de acometimento linfonodal, foi classificado com estágio II pela classificação de Ann Arbor. Foi proposto o tratamento quimioterápico com o protocolo R-CHOP com a finalidade curativa. O esquema quimioterápico consiste de rituximab (375mg/m² IV D1) ciclofosfamida (750mg/m² IV D1), doxorrubicina (50mg/m² IV D1), vincristina (2mg IV D1) e prednisona (100mg/m² VO D1 ao D5), com ciclos a cada 21/21 dias, totalizando 6 a 8 ciclos. Manteve em tratamento de manutenção com rituximab (375mg/m² IV 2/2 meses).

Após 3 meses do término do tratamento, com melhora dos sintomas gastro-intestinais, foi realizada

nova colonoscopia com achados de melhora endoscópica em relação aos exames anteriores, sem evidência de lesão infiltrativa em reto (Figura 2).



Figura 2 – Colonoscopia após tratamento do linfoma MALT de reto

Após um ano do fim do tratamento foi realizado novo PET/CT SCAN que, em comparação com o exame anterior, não mais se observava captação evidente do radiotraçador em linfonodo intercavo-aórtico. Nova colonoscopia também foi realizada após um ano do fim do tratamento, com ausência de lesões e com biópsias de reto sem linfoma detectável. Em seguimento após 5 anos, manteve-se quadro de remissão completa.

DISCUSSÃO

Apesar das características de um linfoma MALT gástrico serem bem definidas, os decorrentes do reto são raramente descritos na literatura, representando menos de 2 por cento de todos os casos de neoplasia de cólon [16]. Este fato dificultou em muito

a nossa revisão de literatura. Este tipo de linfoma ainda não teve a sua exata etiologia conhecida. Acredita-se que pode ser desencadeada por uma estimulação antigênica decorrente de uma infecção crônica [2,3]. Devido à raridade desta doença as dúvidas a respeito do diagnóstico e terapia ainda estão presentes. O estômago é o local mais comumente envolvido por linfoma MALT, respondendo por aproximadamente 70% de todos os casos [5,6]. O comprometimento do reto pelo linfoma MALT é uma entidade raramente encontrada e em mulheres seu achado é ainda mais escasso. A idade média de diagnóstico é de 55 anos e os homens são duas vezes mais afetados que as mulheres [10,11].

Doença inflamatória intestinal e têm sido relatados como sendo fatores de risco para o surgimento de linfoma MALT [4]. A paciente deste relato recebeu tratamento contra um câncer de mama com quimioterapia e fez uso de tamoxifeno por 5 anos, possuindo portanto fatores de risco para o desenvolvimento deste tipo de tumor. Nós procuramos na literatura artigos que possuíam relação com o nosso caso e encontramos alguns descritos (tabela 1). Dentre eles podemos destacar os alguns relatos publicados no European Journal of Haematology [14], pois tratam-se de casos semelhantes ao nosso, de mulheres que desenvolveram linfoma MALT em reto e que foram tratadas da mesma forma. Na língua portuguesa só foi encontrado um antigo publicado com o tema em questão [16].

A falta de queixas específicas faz com que seja difícil o estabelecimento do diagnóstico, e que sejam encontradas em estágios mais avançados. Nossa paciente procurou tratamento por causa do sangramento retal, alterações em seus hábitos intesti-

Tabela 2 – Relatos de pacientes com linfoma primário de reto

Idade	Sexo	Tipo de linfoma	Tratamento	Ciclos	Estádio	Cirurgia	Referência
33	M	LNH de células B	ProMACE	6	I	não	[4]
83	F	Linfoma MALT	Gatifloxacina	4	-	não	[17]
65	M	Linfoma MALT	CHOP	6	-	sim	[18]
44,2*	M	3 Burkitt 6 LDGCB	6 cirurgia + quimioterapia 3 quimioterapia		IE	6: sim 3: não	[11]
69	M	Linfoma MALT	cirúrgico	-	-	sim	[19]
57	F	Linfoma MALT	R-CHOP	6	IIA	Não	[14]
75	F	Linfoma MALT	R-CHOP	3	IIA	Não	[14]
83	F	Linfoma MALT	R-CHOP	6	IVA	Não	[14]

*Média; LNH: Linfoma Não Hodgkin; MALT: tecido linfóide associado à mucosa; LDGCB: linfoma difuso de grandes células B.

nais e dor abdominal. Devido à dificuldade diagnóstica nossa paciente apresentou os sintomas por dois anos e neste período teve duas biópsias com o resultado demonstrando processo inflamatório, como houve persistência dos sintomas optamos por repetir os exames. Dentre os exames de imagem disponíveis para a investigação diagnóstica desde tipo de lesão a colonoscopia é uma boa opção, mas nem sempre é possível determinar este tipo de tumor devido a uma biópsia inadequada e a necessidade de demorada coloração imuno-histoquímica. Foi feita uma nova colonoscopia e esta demonstrou no reto uma mucosa com aspecto que sugeria doença infiltrativa de depósito em submucosa, tendo em vista que o linfoma pode apresentar estas características foi retirado um fragmento e enviado para análise histopatológica e imunohistoquímica que foram conclusivos de linfoma não Hodgkin de pequenas células. Isso demonstra a necessidade de um estudo imunohistoquímico em lesões de mucosa que apresentam aspectos compatíveis com linfoma para o seu diagnóstico.

O tratamento de linfomas de reto permanece incerto. A experiência terapêutica neste grupo de pacientes é limitada, pois o número de casos é pequeno em todo o mundo. Nos estudos publicados, o tratamento varia de quimioterapia sozinha a terapias multimodais de combinação de cirurgia, quimioterapia e radiologia. Alguns autores argumentam que o diagnóstico precoce e o início oportuno de quimioterapia podem ser suficientes para estes pacientes, evitando assim um procedimento cirúrgico. Os doentes com um volume maior de tumor, uma análise histológica de baixo grau, e nenhuma evidência de metástase local ou a distância pode ser tratado por quimioterapia, reservando

a cirurgia apenas para complicações e falhas de quimioterapia [4]. Pacientes com linfoma MALT gástrico tratados com quimioterapia tiveram maior sobrevida livre de eventos do que aqueles tratados com cirurgia de ressecção ou radioterapia [14]. O regime CHOP é uma das quimioterapias sistêmicas mais utilizadas em linfomas, e seu uso parece razoável no linfoma MALT dada a sua eficácia, toxicidade e popularidade nos outros tipos de linfomas. Diversos estudos mostraram que a adição de rituximab a um regime quimioterápico, resultou em taxas mais elevadas de resposta ao tratamento e maior sobrevida livre de doença. Assim, a quimioterapia foi escolhida como primeira terapia para a nossa paciente e uma possível intervenção cirúrgica foi reservada como uma segunda opção de tratamento caso a lesão não respondesse à quimioterapia. Com isso foram realizados 8 ciclos do regime R-CHOP como o qual a paciente obteve remissão completa da lesão, não necessitando assim de tratamento cirúrgico. Após um ano de tratamento foi realizado novo PET/CT SCAN que, em comparação com o exame anterior, não mais se observava captação evidente do radiotraçador em linfonodo intercavaoártico. Uma colonoscopia com biópsias de reto também foi realizada neste período e demonstrou ausência de lesão detectável. Após um período total de 5 anos de acompanhamento, a paciente permaneceu livre da doença. Portanto destacamos a importância de se considerar um tratamento quimioterápico com o regime R-CHOP em pacientes diagnosticados com linfoma MALT de reto, pois ele mostrou-se satisfatório, evitando assim a necessidade de uma ressecção cirúrgica.

REFERÊNCIAS

1. STANOJEVIC, G.Z.; NESTOROVIC, M.D.; BRANKOVIC, B.R.; STOJANOVIC, M.P.; JOVANOVIC, M.M.; RADOJKOVIC M.D.: Primary colorectal lymphoma: An overview. *World J Gastrointest Oncol*, v.3,n.1,p.14-18, 2011.
2. RADERER, M.; PFEFFEL, F.; POHL, G.; MANNHALTER, C.; VALENCAK, J.; CHOTT, A: Regression of colonic low grade B cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *GUT*, v.46,: p.133-135, 2000.
3. GREINER, A; MARX, A; HEESEMANN, J; LEEBMANN, J; SCHMAUSSER, B; MULLER-HERMELINK, HK: Idiotypic identity in a MALT-type lymphoma and B-cells in *Helicobacter-pyloric* associated chronic gastritis. *Lab Invest*, v. 70 :, p.572-578, 1994.
4. BILSEL, Y; BALIK E, YAMANER S, BUGRA D.: Clinical and therapeutic considerations of rectal lymphoma: A case report and literature review. *World J Gastroenterol* v.11,n.3,p.460-461, 2005.
5. SCHMID C.; VAZQUEZ J.J.; DISS T.C.; ET AL. Primary B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma presenting as a solitary colorectal polyp. *Histopathology*. v.24: p:357-362, 1994.
6. ONISHI Y, FUJISAWA T, MAEDA M, ET AL. Large mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma simulating multiple polypoid lesions at the cecum and rectum. *Digestive endoscopy* v.13: p.225-229, 2001.
7. KASHIMURA A, MURAKAMI T. Malignant lymphoma of the large intestine-15-year experience and review of literature. *Gastroenterol Jpn* v.11: p.141-147, 1976.

8. HENRY CA, BERRY RE. Primary lymphoma of the large intestine. *Am Surg* v.54: p.262-266 , 1988.
9. DODD GD. Lymphoma of the hollow abdominal viscera. *Radiol Clin North Am* v.28: p.771-783 , 1990.
10. BAIREY O, RUCHLEMER R, SHPILBERG O. Non-Hodgkin's lymphomas of the colon. *Isr Med Assoc J* v.8: p.832-835 , 2006.
11. MUSALLAM, K.M.; H.A. HATOUM;; K. BARADA ET. AL. Primary colorectal lymphoma. *Med Oncol* v.27: p.249-254 , 2010.
12. AMERICA CANCER SOCIETY. Cancer Facts and Figures. Atlanta,GA: American Cancer Society, 2005.
13. DAWSON IM, CORNES JS, MORSON BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* v.49: p.80-89 , 1961.
14. CHOP THERAPY FOR MALT LYMPHOMA OF THE RECTUM. Letter to the Editor. *European Journal Of Haematology*, John Wiley & Sons, v.84, p. 84-86, 2009.
15. SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL, JAFFE ES, PILERI SA, STEIN H, et al. editors. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
16. CONCEICAO, SERGIO ALEXANDRE DA; QUIRINO, RONEY MARCIO; SOUZA, ANTONIO FRANCISCO DE; WAINSTEIN, ALBERTO JULIUS ALVES. Linfoma retal: apresentação de um caso e considerações sobre sua etiologia, diagnostico e tratamento. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo*;49(1):27-9, jan.-fev. 1994.
17. KAZUTOSHI, HORI; MOTOHIKO, SUGURO;HIROMASA, KOIZUKA;; et al. Disappearance of Rectal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Following Antibiotic Therapy. *Digestive Diseases and Sciences*, v:49 , p.413-416, 2004.
18. CEM, GEZEN1; METIN, KEMENT; MUSTAFA, ONCEL;; et al. Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the colon: a case report. *Cases Journal*, 2009, 2:9316
19. SUSHIL, AHLAWAT; YONCA, KANBER; ALINE, CHARABATY-PISHVAIAN; .et al. Primary Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma Occurring in the Rectum: A Case Report and Review of the Literature. *Southern Medical Association*, p.1378-1384, 2006.