A segurança da radioterapia no tratamento do linfoma cutâneo primário de células b: uma revisão sistemática multidisciplinar

The safety of radiotherapy in the treatment of primary cutaneous b-cell lymphoma: a multidisciplinary systematic review

La seguridad de la radioterapia en el tratamiento del linfoma cutáneo primario de células B: una revisión sistemática multidisciplinaria

Arthur Camargo Pires
Graduado em Medicina
Instituição: Faculdade Alfredo Nasser
E-mail: camargopires02@gmail.com

Thamiris Reis Cardoso
Graduada em Medicina
Instituição: Faculdade de Medida Uniatenas - Campus Paracatu
Endereço: Rua Roberto Wachsmuth, 85, Centro, CEP: 38600-176, Paracatu-MG
E-mail: thamiris_cardoso@hotmail.com

Luiz Antonio Horta Barbosa Neto
Graduado em Medicina
Instituição: Universidade Franciscana (UFN)
Endereço: Alameda Timbaúva, 201, km 3, Cerrito, CEP: 97095-610, Santa Maria-RS
E-mail: lhblem@gmail.com

RESUMO
Introdução: O linfoma difuso de grandes células B começa como uma massa de crescimento rápido em órgãos como intestinos, ossos, cérebro, medula ou em um gânglio linfático, mas reage bem ao tratamento, tanto que 75% dos pacientes deixam de apresentar sintomas após a terapia inicial e metade deles fica curada. Objetivo: Investigar a segurança no tratamento do linfoma cutâneo primário de células b. Materiais/sujeitos e métodos: Este artigo trata de uma revisão integrativa de caráter qualiquantitativo da literatura. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, SciELO e Google acadêmico. Foram incluídos operadores booleanos “AND” na busca e descritores de acordo com DECS (Descritores em Ciência da Saúde): “linfoma de células B, radioterapia”. Resultados e discussão: A diferenciação entre origem cutânea primária ou secundária do LCCB é muito difícil, uma vez que eles são clínica e histopatologicamente indistinguíveis. Torna-se extremamente importante pesquisar acometimento extracutâneo nesses pacientes, e, em sua presença, deve-se sempre que possível realizar biópsia para confirmação. O estagiamento irá contribuir para a avaliação do prognóstico e para a escolha da terapêutica a ser adotada. Considerações finais: A radioterapia tem excelentes resultados, com boa sobrevida e baixa toxicidade no tratamento de LCCBs indolentes, inclusive com doses de-escalonadas de radiação, que apresentam toxicidade ainda menor, porém com pior resposta ao tratamento. Por conta disso, o recomendado é o tratamento de radioterapia com dose plena.

Palavras-chave: linfoma, linfoma folicular, linfoma de células B, radioterapia.
ABSTRACT

Introduction: Diffuse large B-cell lymphoma begins as a rapidly growing mass in organs such as the intestines, bones, brain, bone marrow or in a lymph node, but responds well to treatment, so much so that 75% of patients stop showing symptoms after treatment. initial therapy and half of them are cured. Objective: To investigate the safety of treating primary cutaneous b-cell lymphoma. Materials/subjects and methods: This article deals with an integrative qualitative and quantitative review of the literature. The PubMed, SciELO and Google Scholar databases were used. Boolean operators “AND” were included in the search and descriptors according to DECS (Health Science Descriptors): “B cell lymphoma, radiotherapy”. Results and discussion: Differentiating between primary or secondary cutaneous origin of LCCB is very difficult, as they are clinically and histopathologically indistinguishable. It is extremely important to search for extracutaneous involvement in these patients, and, in its presence, a biopsy should be performed whenever possible for confirmation. Staging will contribute to the assessment of the prognosis and the choice of therapy to be adopted. Final considerations: Radiotherapy has excellent results, with good survival and low toxicity in the treatment of indolent LCCBs, including with de-escalated doses of radiation, which have even lower toxicity, but with a worse response to treatment. Because of this, full-dose radiotherapy treatment is recommended.

Keywords: lymphoma, follicular lymphoma, B-cell lymphoma, radiotherapy.

RESUMEN

Introducción: El linfoma difuso de células B grandes comienza como una masa de rápido crecimiento en órganos como el intestino, los huesos, el cerebro, la médula ósea o en un ganglio linfático, pero responde bien al tratamiento, tanto es así que el 75% de los pacientes dejan de presentar síntomas después del tratamiento inicial y la mitad de ellos se curan. Objetivo: Investigar la seguridad del tratamiento del linfoma cutáneo primario de células B. Materias/temas y métodos: Este artículo aborda una revisión integradora cualitativa y cuantitativa de la literatura. Se utilizaron las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar. En la búsqueda se incluyeron operadores booleanos “AND” y descriptores según DECS (Health Science Descriptors): “B cell linfoma, radioterapia”. Resultados y discusión: Diferenciar entre origen cutáneo primario o secundario del LCCB es muy difícil, ya que clínicamente e histopatológicamente son indistinguibles. Es de suma importancia buscar afectación extracutánea en estos pacientes y, en caso de su presencia, se debe realizar una biopsia siempre que sea posible para su confirmación. La estadificación contribuirá a la evaluación del pronóstico y a la selección del tratamiento a adoptar. Consideraciones finales: La radioterapia tiene excelentes resultados, con buena supervivencia y baja toxicidad en el tratamiento de LCCB indolentes, incluso con dosis de radiación reducidas, que tienen una toxicidad aún menor, pero con una peor respuesta al tratamiento. Por este motivo, se recomienda el tratamiento con radioterapia a dosis completas.

Palabras clave: linfoma, linfoma folicular, linfoma de células B, radioterapia.

1 INTRODUÇÃO

Linfoma é neoplasia maligna resultante da proliferação de células do sistema linfóide, com variado potencial de agressão orgânica. Da linhagem linfóide originam-se as leucemias linfocíticas, os plasmocitomas, o linfoma de Hodgkin e os linfomas não Hodgkin.
Os linfomas não Hodgkin constituem um grupo de neoplasias derivadas de clones de linfócitos em seus diferentes estágios evolutivos. Podem originar-se primariamente nos linfonodos (linfomas nodais) ou em tecidos linfóides associados a mucosas, pele ou outras estruturas (linfomas extranodais) (Sampaio; Rivitti, 2000).

Os linfomas cutâneos são classificados de acordo com sua origem celular em linfoma de células T e linfoma de células B (Odom et al., 2000). Sua frequência média é de 0,3/100.000 habitantes/ano, sendo 65% de células T, 25% de células B e 10% linfomas histiocíticos verdadeiros ou de tipos celulares raros (Burg, 1998). Do ponto de vista dermatológico, o de células B caracteriza-se por lesões pouco numerosas, em geral nódulos ou infiltrações, de crescimento relativamente rápido, e, ao contrário daquele de células T, não apresenta prurido.

Do ponto de vista histopatológico, os primeiros são monomorfos (de pequenas ou grandes células), e o infiltrado está separado da epiderme pela faixa de colágeno de Unna; enquanto os de células T são epidermotrópicos (Azulay RD; Azulay DR., 1997). Atualmente para diferenciá-los são usados anticorpos monoclonais. A expressão de CD3, CD4, CD8, CD43 ou CD45 confirma o caráter de células T, e a expressão de CD20, principalmente, CD19, CD23 e CD79, além de CD5, CD10, CD32 ou CD38 confirma o caráter de células B (Burg, 1998).

O linfoma cutâneo de células B (LCCB) pode ser considerado primário ou secundário. O primário é aquele com apresentação cutânea, sem qualquer evidência de lesão extracutânea no momento do diagnóstico e até seis meses após. Apesar de serem idênticos na aparência morfológica, possuem comportamentos clínicos diferentes. O primário apresenta história natural mais indolente do que a do secundário, com bom prognóstico, recorrências locais em 25-68% dos casos e rara disseminação extracutânea. Sua sobrevida média em cinco anos varia de 89% a 96% (Pandolfino, 2000).

Os linfomas cutâneos primários têm comportamento clínico e prognóstico diferente dos linfomas sistêmicos de subtipo histológico semelhante. Cerca de 30% dos linfomas não-Hodgkin acometem tecidos extranodais, sendo a pele o segundo órgão mais envolvido após o trato gastrointestinal (aproximadamente 18%). De acordo com a classificação EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), o linfoma centrofolicular cutâneo é indolente, uma vez que as lesões aumentam de tamanho lentamente ao longo dos anos e a disseminação para sítios extracutâneos é incomum. Com base nisso, a radioterapia tem sido apontada como o tratamento de primeira escolha por muitos estudos. Apresentamos um caso de paciente com linfoma cutâneo centrofolicular no couro cabeludo há 1 ano e que apresentou boa resposta à radioterapia.

Dessa maneira, o objetivo deste trabalho de revisão de literatura é investigar a segurança no tratamento do linfoma cutâneo primário de células.
2 MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Este artigo trata-se de uma revisão integrativa de caráter qualiquantitativo da literatura. Foi utilizado as bases de dados PubMED, SciELO e Google acadêmico. Foram incluídos operadores booleanos “AND” na busca e descritores de acordo com DECS (Descritores em Ciência da Saúde): “linfoma de células B, radioterapia”. Na plataforma PubMed, foram pesquisados os descritores “Lymphoma, B-Cell AND Radiotherapy”. No Google acadêmico e SciELO foram utilizados os mesmos algoritmos em português.

Inicialmente, foram eleitos para análise 34 artigos em português e inglês. Posteriormente, apenas 11 foram utilizados neste estudo, os quais foram submetidos a uma interpretação minuciosa para a coleta de dados. Como critérios de inclusão optou-se por artigos com delineamento observacional e/ou experimental publicados entre 2000 - 2024 que responderam à questão central do estudo, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram artigos que não seguiram o eixo temático, fora do período mencionado, que não estavam disponíveis gratuitamente e trabalhos duplicados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora os linfomas de células B sejam mais frequentes do que os de células T nos linfonodos, na pele ocorre justamente o contrário. Atualmente sabe-se que a pele atua como órgão efetor imunológico e apresenta população linfocitária T-residente na derme, semelhante ao tecido linfóide associado às mucosas. Sendo assim, não existem dúvidas quanto à origem cutânea primária de linfomas de células T, tanto epidermotrópicos como não epidermotrópicos. Entretanto, muito se discute a respeito da origem cutânea de alguns processos linfomatosos de células B. Poderiam ser processos primários verdadeiros da pele ou infiltrações linfomatosas dérmicas a partir de neoplasias nodais ou viscerais não diagnosticadas. Discute-se ainda a possibilidade de o LCCB originar-se de infiltrações linfocitárias benignas persistentes da pele, como pseudolinfomas (Sampaio; Rivitti, 2000). Sabe-se apenas que o LCCB primário tem melhor prognóstico, com rara disseminação extracutânea.

O paciente apresentava no momento do diagnóstico, além da lesão cutânea, aumento de linfonodo axilar esquerdo. Questionou-se na época se a adenomegalia seria reacional ou tumoral, porém os aspectos clínicos levaram a considerá-la tumoral, classificando o LCCB como secundário. Não havia acometimento de outros sítios linfonodais nem de órgãos internos ou de medula óssea, apesar dos três anos de evolução, evidenciando, portanto, um curso indolente. Por outro lado, apresentou bom prognóstico, com excelente resposta ao tratamento instituído. Para o tratamento de LCCB CD20+ com baixa resposta às terapêuticas convencionais, foi aprovado em 1998 pelo Food and Drug Administration o uso de rituximab, um anticorpo
monoclonal antiCD20 (Massengale, McBurney, Gurtler, 2002). Este se liga à molécula CD20, desencadeando o processo de lise celular. Nos três casos descritos na literatura com utilização desse anticorpo monoclonal houve excelente resposta inicial, com posterior recidiva de LLCB CD20- (Massengale, 2002; Kinoshita, 1988; Maloney 1988). Dados o baixo índice de efeitos colaterais e sua eficácia inicial, o rituximab apresenta-se como um tratamento promissor, restando avaliar se variações na dose e na administração, além da combinação com outros agentes, poderiam evitar a seletividade de células CD20- que leva à recidiva.

Não se pode esquecer ainda da relação que o paciente fez com picada de inseto no local muitos anos antes, o que poderia ter transmitido um fator carcinogênico e evoluído para um pseudolinfoma. Alguns autores relatam o achado da Borrelia burgdorferi em lesões de LCCB e questionam seu possível papel etiopatogêncio (Slater, 2001; Goodlad JR, 2004). Para pesquisa-la, ressaltam a necessidade de realizar PCR e cultura das lesões, além da sorologia. Relatam, também, a possibilidade de tratamento com doxiciclina oral ou cefalosporina parenteral nos estágios iniciais da doença, como tentativa de estimular a regressão da lesão.

Os autores concluem que a diferenciação entre origem cutânea primária ou secundária do LCCB é muito difícil, uma vez que eles são clínica e histopatologicamente indistinguíveis. Torna-se extremamente importante pesquisar acometimento extracutâneo nesses pacientes, e, em sua presença, deve-se sempre que possível realizar biópsia para confirmação (Nunes et al., 2004). O estadiamento irá contribuir para a avaliação do prognóstico e para a escolha da terapêutica a ser adotada.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os linfomas cutâneos de células B representam 25% dos linfomas cutâneos, e são divididos em linfoma cutâneo-centrofollicular primário, linfoma cutâneo primário da zona marginal e linfoma cutâneo primário de grandes células tipo perna, de acordo com a nova classificação da OMS-EORTC (Camargo, 2013).

A maioria dos pacientes com LCCB em estágio T1 têm bons resultados com radioterapia local, com exceção do tipo difuso de grandes células tipo perna que costuma apresentar lesões extra cutâneas e frequentemente necessitam de tratamento sistêmico. Pacientes com poucas lesões em estadiamento T2 também se beneficiam do tratamento local com radioterapia. O controle local das lesões é excelente com doses de radiação no intervalo 20 a 45 Gy (SPECHT, 2015). A razão disto, provavelmente, é pelo fato de que linfomas são neoplasias muito sensíveis à radiação ionizante, principalmente em relação ao tecido adjacente (Camargo, 2013).
Em corroboração, uma análise confirma que a radioterapia tem excelentes resultados, com boa sobrevida e baixa toxicidade no tratamento de LCCBs indolentes, inclusive com doses de-escalonadas de radiação, que apresentam toxicidade ainda menor, porém com pior resposta ao tratamento.(OERTEL, 2019). Por conta disso, o recomendado é o tratamento de radioterapia com dose plena.
REFERÊNCIAS

AZULAY, RD; AZULAY, DR. Oncologia Dermatológica. In: Dermatologia. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 320-77.

BURG, G; KEMPF, W, Haeffner AC et al Cutaneous lymphomas. Curr Probl Dermatol. 1997; 9:137-204.

CAMARGO, S. et al. Primary cutaneous centrofollicular lymphoma with a good response to radiotherapy. Anais brasileiros de dermatologia/Anais Brasileiros de Dermatologia. v. 88, n. 6 suppl 1, p. 136–138, 1 dez. 2013.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) | UICC. Disponível em: <https://www.uicc.org/membership/european-organisation-research-and-treatment-cancer-eortc?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwFuK0BhC0ARIsANQtgGPc8Ze7oKrVz1IPKa9rOuH098>. Acesso em: 18 jun. 2024.

GOODLAD JR et al. Borrelia burgdorferi-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of Borrelia-associated B-cell proliferation

KINOSHITA, T et al. CD20-negative relapse in B-cell lymphoma after treatment with Rituximab. J Clin Oncol. 1998;16:3916-9.

MALONEY, DG; DAVIS T; LEVY R. In reply (letter). J Clin Oncol. 1998; 16:1636-7.

MASSENGALE, WT; MCBURNEY, E; GURTLER, J. CD20-negative relapse of cutaneous B-cell lymphoma after anti-CD20 monoclonal antibody therapy. J Am Acad Dermatol. 2002;46:441-3.

ODOM, RB,JAMES, WD; BERGER, TG. Cutaneous Lymphoid Hyperplasia, Cutaneous T-Cell Lymphoma, Other Malignant Lymphomas, and Allied Diseases. In: Andrews’ Diseases of the Skin, Clinical Dermatology. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 918-42.

OERTEL,M. et al. De-escalated radiotherapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphoma. Strahlentherapie und Onkologie, v. 196, n. 2, p. 126–131, 22 nov. 2019.

PANDOLFINO et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: review and current concepts. J Clin Oncol. 2000;18:2152-68.

SAMPAIO, SAP; RIVITTI, EA. Leucemias, Linfomas e Pseudolinfomas. In: Dermatologia. 2a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2000. p.887-913.

SLATER, DN. Borrelia burgdorferi-associated primary cutaneous B-cell lymphoma. Histopathology. 2001;38:73-7.

SPECHT, L. et al. Modern Radiation Therapy for Primary Cutaneous Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, v. 92, n. 1, p. 32–39, maio 2015.