

Incidência de linfoma não Hodgkin primário e secundário em sistema nervoso central

Incidence of primary and secondary non-Hodgkin's lymphoma in the central nervous system

Mariana Mengatti Rodrigues Haikel, Inara Lucia Arce, Perla Vicari, Vera Lucia de Piratininga Figueiredo
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

O linfoma não Hodgkin é um tipo de câncer com origem em células do sistema linfático. Representa 80% dos casos de linfoma. Cursa com manifestações clínicas, evolução, desfecho e prognóstico distintos. Os linfomas não Hodgkin primários somam 4% das neoplasias primárias do sistema nervoso central e 4-6% dos linfomas extranodais. O diagnóstico normalmente ocorre nas 2ª e 6ª décadas de vida. Essas afecções são compostas em sua maioria, por linfoma não Hodgkin B agressivo ou muito agressivo. O diagnóstico é feito por biópsia, para definição do tipo histológico. Os linfomas do sistema nervoso central primários ou secundários são infrequentes, porém, devastadores. Esta doença possui prognóstico reservado, ainda sem consenso quanto à definição do grupo de maior risco, à forma de profilaxia recomendada ou tratamento específico capaz de oferecer melhora na qualidade de vida do paciente, aumento da sobrevida global e sobrevida livre de doença. Este trabalho foi realizado com adultos através de análise dos prontuários dos pacientes atendidos no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO de São Paulo entre os anos de 2017 e 2021 e que exibiam diagnóstico compatível com doença linfoproliferativa. Tem como objetivo analisar a incidência de linfoma não Hodgkin primário ou secundário em sistema nervoso central nesses pacientes e compará-la com a literatura atual.

Descritores: Sistema nervoso central; linfoma; linfoma não Hodgkin; biópsia; diagnóstico; diagnóstico por imagem.

ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphoma is a type of cancer that originates in cells of the lymphatic system. It represents 80% of lymphoma cases. It has different clinical manifestations, evolution, outcome and prognosis. Primary non-Hodgkin lymphomas account for 4% of primary neoplasms of the central nervous system and 4-6% of extranodal lymphomas. Diagnosis usually occurs in the 2nd and 6th decades of life. These conditions are mostly composed of aggressive or very aggressive non-Hodgkin B lymphoma. Diagnosis is made by biopsy to define the histological type. Primary or secondary central nervous system lymphomas are infrequent but devastating. This disease has a poor prognosis, and there is still no consensus regarding the definition of the highest risk group, the recommended form of prophylaxis or specific treatment capable of improving the patient's quality of life, increasing overall survival and disease-free survival. This work was carried out with adults through the analysis of the medical records of patients treated at the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO in São Paulo between 2017 and 2021 and who had a diagnosis compatible with lymphoproliferative disease. It aims to analyze the incidence of primary or secondary non-Hodgkin's lymphoma in the central nervous system in these patients and compare it with the current literature.

Keywords: Central nervous system; lymphoma; lymphoma, non-Hodgkin; biopsy; diagnosis; diagnostic imaging.

Correspondência:

Mariana Mengatti Rodrigues Haikel
E-mail: marymengatti@gmail.com
Data de submissão: 27/01/20223
Data de aceite: 17/02/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 6º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O linfoma não Hodgkin (LNH) é um tipo de câncer originário das células do sistema linfático com progressão não ordenada; grupo complexo com mais de 80 subtipos agrupados de acordo com o tipo de célula linfóide afetada B ou T. O LNH representa 80% dos casos de linfoma. Formam um grupo heterogêneo com manifestações clínicas, evolução, desfecho e prognóstico distintos. O LNH pode atingir linfonodos e órgãos extra nodais, mais frequente na medula óssea, trato gastrointestinal, nasofaringe, pele, fígado, ossos, tireoide, pulmão, mama e sistema nervoso central¹⁻⁴.

Os LNH primários no sistema nervoso central (SNC) representam 4% das neoplasias primárias do SNC e 4-6% dos linfomas extra nodais. O diagnóstico normalmente ocorre nas 2^a e 6^a décadas de vida, com maior incidência no sexo masculino e em pacientes com positividade para o vírus da imunodeficiência humana (HIV)⁵⁻⁶.

O diagnóstico é feito por biópsia, para definição do tipo histológico⁷. Porém, em alguns casos, a realização da biópsia é impraticável diante da dificuldade de acesso à área lesionada assim como à fragilidade clínica do paciente no momento da suspeita diagnóstica. Nesses casos inelegíveis, a análise citológica, bioquímica e imunofenotípica do líquido (LCR) pode auxiliar.

A pesquisa do estado mutacional do MYD88 e da interleucina-10 no LCR podem auxiliar no diagnóstico, pois a análise combinada é capaz de distinguir o linfoma primário de sistema nervoso central (LPSNC) de outras entidades mórbidas com sensibilidade e especificidade de 94% e 98%, respectivamente⁸.

Exames complementares de imagem como ressonância nuclear magnética de crânio/encéfalo (RNM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) são indicados.

O PET-CT apesar da alta sensibilidade para a detecção de envolvimento extra linfático, com inclusão da região de cabeça e pescoço, merece análise diferenciada pois, desempenha um papel limitado para avaliar LPSNC e resposta ao tratamento, além da falsa positividade causada pela remodelação óssea e inflamação⁸.

Recentemente, o novo PET *tracer* [68Ga] mostrou aplicabilidade interessante na identificação do tumor e avaliação da resposta ao tratamento⁸.

Os linfomas do SNC primários ou secundários são infrequentes, porém costumam ser devastadores⁹. Esta doença possui prognóstico reservado e ainda sem consenso quanto à definição do grupo de maior risco ou melhor forma de profilaxia e tratamento específicos.

O impacto funcional decorrente da atividade tumoral nas áreas lesionadas, os efeitos agudos da própria quimioterapia e radioterapia e suas sequelas tardias resultam em baixas taxas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD)¹⁰.

O LPSNC é um tipo raro de linfoma extra nodal confinado ao cérebro, medula espinhal e leptomeninges com sua incidência em torno de 4% de todos os tumores do SNC. As principais apresentações envolvem massas intracranianas e infiltração de leptomeninge, além de sintomas psiquiátricos, déficits neurológicos, alterações visuais e sinais de hipertensão intracraniana por vezes subestimadas, principalmente, em pacientes idosos⁸.

Já no acometimento secundário do SNC estima-se uma taxa de recidiva cerca de 5%, relativamente baixa. Entretanto essa complicação está associada a alta taxa de mortalidade e daí a importância em definir a população que se beneficiaria de tratamento preventivo e de um protocolo de profilaxia eficaz para tais pacientes^{8,10}.

A super expressão do MYC e BCL2, determinada por imuno-histoquímica (LNH duplo expressor), não tem sido consistentemente associada a um alto risco de recidiva do SNC, no entanto, a maioria dos duplo expressores tem sido classificada como de células B ativas (ABC). Essa relação ganha maior impacto quando determinada pelo perfil de expressão gênica, e está associada a um risco de recaída do SNC de 7% a 9% e 15% quando combinado com um alto Índice Prognóstico Internacional no Sistema Nervoso Central (CNS-IPI) ⁸.

Recentemente, a análise multiplataforma definiu novos subgrupos moleculares, ou clusters. Os clusters MCD e C5, caracterizados por uma alta frequência de mutações MYD88 L265P e CD79 são quase exclusivos do subtipo ABC. Alterações genéticas que definem esses subtipos também sofrem mutações recorrentes em linfomas EN primários originados no SNC, testículos, mamas, pele e espaços intravasculares. Os casos restantes foram linfomas duplo-hit ou associados a mutações TP53. Esses dados deverão ser validados futuramente por análise de sequenciamento de próxima geração e assim auxiliar na identificação dos pacientes com maior risco de recidiva do SNC. Linfomas de células B de alto grau que abrigam translocação de MYC junto com translocação de BCL2 e/ou BCL6 (DHL ou linfomas triple-hit) têm sido historicamente associados a um alto risco de envolvimento do SNC, no entanto, esses dados iniciais podem ter superestimado esse risco, visto que o teste citogenético por hibridização "in situ" por fluorescência (FISH) não foi realizado de forma consistente e esses pacientes geralmente atendem a outros critérios clínicos ^{6,8,10}.

Diante de todo esse desafio, a Organização mundial da saúde (WHO) em 2016 revisou a classificação das neoplasias linfóides para que fossem incluídas também as alterações

biológicas e moleculares. Desde então, pelas suas peculiaridades, as doenças linfoproliferativas com acometimento de SNC foram reconhecidas como uma entidade específica.

OBJETIVO

A instituição tem como particularidade o atendimento a uma população de faixa etária maior e o impacto que acometimento desta patologia no SNC acarreta, este trabalho tem como objetivo analisar a incidência de LNH primário e secundário de SNC nos pacientes que receberam diagnóstico de doença linfoproliferativa de 2017 a 2021 no Hospital do servidor público estadual de São Paulo (HSPE). E também avaliar os resultados e compará-los com a literatura atual: incidência, população de risco e desfecho.

MÉTODOS

Listados os pacientes atendidos no hospital entre os anos de 2017 e 2021 e pela Classificação Internacional de Doença (CID), compatíveis com doença linfoproliferativa. Realizada análise de prontuários para levantamento dos pacientes com diagnóstico de LNH e acometimento primário ou secundário do SNC, maiores de 18 anos, homens ou mulheres. Foram excluídos pacientes sem diagnóstico definido ou duvidoso, além daqueles com outras doenças neurológicas prévias que podem interferir no diagnóstico e menores de 18 anos. Aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) nos pacientes vivos.

Este trabalho encontra-se inserido e aceito na plataforma Brasil e Comitê de Ética e Pesquisa desta instituição (CAAE 60179422.2.0000.5463). Os pacientes envolvidos no estudo ou seus responsáveis legais receberam e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, transversal através de análise de prontuários eletrônicos do HSPE, tabulação das informações e análise estatística comparativa.

Como definição o Linfoma Primário de SNC (LPSNC) refere-se ao tumor inicial em SNC, sem qualquer antecedente ou envolvimento sistêmico associado. Todos os outros casos são englobados em linfomas secundários de SNC (LSSNC) ¹⁻³.

RESULTADOS

Foram avaliados 509 pacientes com diagnóstico de LNH, dos quais 275 (54,0%) eram mulheres e 235 (45,0%) homens. O grupo que continha oito pacientes (1,5%) com LNH em SNC, divididos em 3 com acometimento primário em SNC (0,58% do total e 37,5% dos LNH em SNC) e 5 pacientes com acometimento secundário/recaída em SNC (0,98% do total e 62,5% dos LNH em SNC).

A mediana da idade era de 70 anos (17-97) no grupo total dos pacientes e os com acometimento de SNC, tinham mediana de 63,5 anos (38-80). P 0,251 (não significativo).

Tabela 1 - Diagnóstico, tratamento e desfecho dos pacientes atendidos no HSPE entre 2017-2021 com diagnóstico de LNH em SNC.

Paciente	Sexo	Idade	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho
1	F	38	LNH T SNC	RTXs + QT	Ambulatorial 12/2022
2	M	64	LNHGCB SNC	MTx + Oncovin + Rtx	Alta após 10 anos
3	M	65	LNHGCB SNC	MTx + Rtx	Ambulatorial 08/2022
4	M	73	L. Manto	R-CVP/ R-CHOP/ Madit	Óbito PCR
5	F	58	LNH Folicular	R-CHOP/ R-DHAC + MTx	Óbito choque septico
6	F	80	LNHGCB	R-CHOP + Madit	Óbito Sepsis
7	F	63	LNH anaplasico	R-CHOP + IT	Transferência hospitalar
8	F	52	LNHGCB	R-CHOP/ EPOCH/ DHAC	Óbito neutropenia febril

Nos pacientes com acometimento de SNC foi observado leve predomínio do sexo feminino: 3 (37,5%) homens e 5 (62,5%) mulheres, porém quando se considera somente os primários observa-se 2 homens para uma mulher com este acometimento.

Os 3 pacientes com LNH primário em SNC, estão vivos, o paciente 1 em seguimento ambulatorial livre de doença há 8 anos, atualmente com sequela motora, o paciente 2 recebeu alta após 10 anos de acompanhamento, mantendo-se funcional e o paciente 3 teve o último retorno ambulatorial em 08/2022 com sequela neurológica após radioterapia SNC (LSSNC)

Tabela 2 - Pacientes recaídos em SNC e IPI e score no momento da recaída

Paciente	Recaída (meses)	Score IPI (pontos)	Sobrevida (meses)
4	18m	4	2m
5	>30m	4	6m
6	7m	4	5m
7	9m	4	1m
8	3	3	1m

Os 5 pacientes com recaída de LNH apesar das intervenções terapêuticas, evoluíram de forma desfavorável para óbito na vigência de atividade de doença linfoproliferativa, complicações infecciosas e sepse. Pacientes 4 e 5 com recaída tardia, os demais com recaída precoce. Dois deles já estavam sem proposta terapêutica específica, devido à refratariedade às linhas anteriores e três mantinham-se em tratamento.

A suspeita de recaída em SNC, ocorreu inicialmente pelas manifestações neurológicas, principalmente alterações comportamentais e visuais, associados aos achados nos exames de imagem (RNM). Dos cinco pacientes avaliados nesse estudo, quatro casos realizaram estudo citológico e imunofenotípico do líquido. Somente um não realizou por contra-indicação clínica. Em três a análise imunofenotípica do LCR possibilitou a confirmação de recaída. No caso em que a análise líquórica foi inconclusiva a biópsia foi necessária para conclusão diagnóstica.

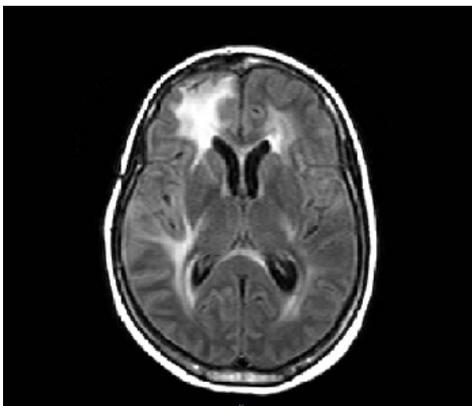


Figura 1 - Ressonância nuclear magnética de crânio do paciente 1.

Em relação ao paciente 1, a craniotomia frontal direita mostrou extensa área de hipersinal em T2 e FLAIR frontoparietal e temporal bilateral, com extensão ao joelho do corpo caloso, sem sinais de restrição à difusão e sem realce ao meio de contraste, sem efeito expansivo significativo. Após a administração

do contraste, notam-se duas áreas de realce que podem corresponder a remanescente tumoral.

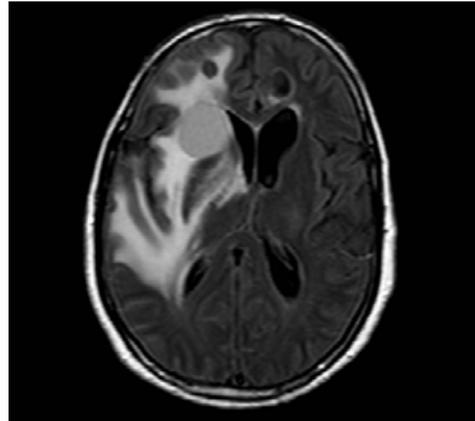


Figura 2 - Ressonância nuclear magnética de crânio do paciente 3

As imagens da RNM do paciente 3 evidenciaram múltiplas lesões expansivas intra-axiais, com acometimento predominante das regiões frontal, temporal e da profundidade do hemisfério cerebral direito.

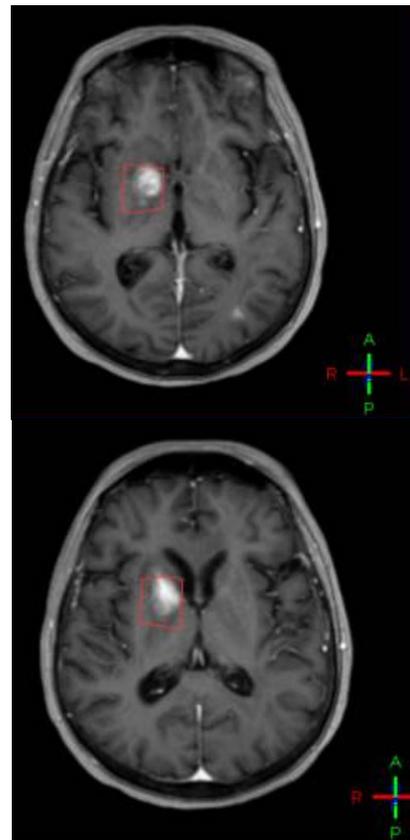


Figura 3 - Ressonância nuclear magnética de crânio paciente 5.

Em relação ao paciente 5, a RNM mostrou lesão expansiva intra-axial com epicentro

localizado na região núcleo-capsular a direita, cujas características morfológicas, metabólicas e funcionais estão mais comumente relacionadas com a possibilidade de neoplasia primária do sistema nervoso central.



Figura 4 - Tomografia computadorizada de crânio sem contraste em paciente 7.

A tomografia computadorizada revelou no paciente 7, nódulos com aspecto intraventricular no corpo do ventrículo lateral esquerdo e em projeção do verme cerebelar.

A média para a recaída em SNC nesses pacientes foi 13,4 meses e a de sobrevivência do grupo de pacientes foi de 3 meses após a recaída.

DISCUSSÃO

Na literatura descreve-se a maior frequência de acometimento por linfomas extras nodais em pacientes imunossuprimidos, principalmente nos portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Porém, neste estudo, não são restritos somente a esse grupo de pacientes. Na amostra nenhum dos pacientes estudados tinha resultados positivos para SIDA/HIV^{1-2,11}.

O aumento da incidência dos linfomas com acometimento em SNC nos últimos anos cresceu consideravelmente, independente-

mente da condição imunológica, representando atualmente 4-7% desses tumores, que há décadas representavam até 1,5%. Interessante observar que a taxa global de acometimento de SNC nessa amostra do HSPE manteve-se as taxas de décadas anteriores e foi menor se comparada aos dados atualizados da literatura⁴. Considera-se também o perfil idoso dos pacientes da Hematologia do HSPE, sendo esse um fator independente de mau prognóstico. São pacientes portadores de múltiplas comorbidades, por vezes já com algum grau de prejuízo neurológico prévio, que pode retardar o diagnóstico. Devemos ressaltar o papel da pandemia pelo coronavírus, que em 2020 e 2021 resultou em grande número de óbitos e dificultou o acesso aos serviços de saúde, o qual gerou enorme retardo no diagnóstico inicial, perda de segmento e de certa forma pode ter contribuído para a baixa incidência de casos diagnosticados no HSPE.

O estadiamento de Ann Arbor não se aplica como fator prognóstico neste grupo de doenças¹. Diante disso o grupo alemão buscou criar um modelo de risco para recorrência no SNC (Tabela 3). Os cinco fatores considerados são idade, DHL, índice de desempenho, estágio avançado e sítio extranodal com especial atenção para envolvimento renal e adrenal. Disposto na tabela 2, todos os pacientes com LSSNC pontuaram acima de 3 pontos de acordo com esse escore no momento da recaída.

Tabela 3 - Modelo de risco do grupo alemão. IPI-SC: 0 baixo risco, 1-2 risco intermediário e 3-4 alto risco.

Variável	Adversidade	Pontos
Estadio	Ix, III, IV	1
Estado funcional	>1	1
DHL	>1x valor normal	1
Idade	>60 anos	1
Extranodal	>1 sitio	1

Apesar da aplicação dos escores de risco e dos protocolos com rituximabe e metotrexato, os dados ainda parecem inconsistentes, sem que haja consenso em relação à melhor maneira de identificar a população de risco para recaída em SNC e a escolha da profilaxia ^{1,2}.

Existem atualmente diversos protocolos de tratamento para doenças linfoproliferativas, em sua maioria com administração de imunoquimioterapia, glicocorticoide em altas doses e radioterapia. O uso de altas doses de metotrexato elevou a taxa de remissão, entretanto a sobrevida em 5 anos é de apenas 25% ^{1,8}.

Um estudo multicêntrico, retrospectivo e não randomizado realizado em 21 centros (Austrália, Ásia, América do Norte e Europa) sobre a eficácia do HD-MTX na redução de eventos secundários em SNC com foco exclusivo em pacientes de alto risco, não foi associado a uma redução clinicamente significativa nas taxas de sobrevida global ¹².

A aplicação intratecal (IT), geralmente à base de metotrexato, citarabina e corticoide, é preferencialmente indicada nos casos de acometimento leptomeníngeo, e naqueles pacientes considerados inelegíveis para quimioterapia sistêmica ou a radioterapia ^{1,6,10}. A tabela 4 mostra a penetrância das drogas em SNC. Não há consenso com relação a eficácia das modalidades terapêuticas disponíveis, até o momento. Os protocolos não foram capazes de reverter as baixas taxas de sobrevida e o prognóstico desfavorável, independente da escolha terapêutica como se evidenciou neste estudo, pois apesar dos diferentes esquemas terapêuticos os desfechos desfavoráveis foram semelhantes.

Tabela 4 - Penetrância da droga em SNC

Droga	Dose	Concentração SNC
Carboplatina	AUC 5 IV	<5% em primatas
Cytarabina	1-3 g/m ² x 1-2 dias	6-22%
Dexametasona	20-40 mg/ dia	15% em primatas
Ifosfamida	1300-2000 mg/ m ² IV	38%
Metotrexato	3,5-8 g/m ² IV	2-20%
Rituximabe	375 mg/m ² IV	<0,14%
Temozolomibe	150 mg/m ² por 5 dias	20-30%
Thiotepa	30 mg/m ² IV	95-100%

O papel da barreira hematoencefálica por um lado age como fator de proteção às agressões ao SNC, mas, por outro lado, causa prejuízo à penetração da quimioterapia sistêmica e a resposta ao tratamento. Da mesma forma existe a necessidade de promover o diagnóstico assertivo e precoce, evitar as sequelas causadas pela progressão tumoral, assim como manejar a toxicidade dos protocolos, minimizar os efeitos colaterais agudos e tardios da quimioterapia e da radioterapia ¹.

CONCLUSÃO

Atualmente as taxas de sobrevida e sobrevida livre da doença a partir do diagnóstico de linfoma não Hodgkin com acometimento primário em SNC ainda permanecem baixas. Piores ainda em recaídas no sistema nervoso central.

Houve nos últimos anos avanços importantes com novas quimioterapias e imunoterapias, radioterapia avançada e de precisão, mas, muitas vezes às custas de neurotoxicidade tardia e prejuízo funcional. Vive-se ainda diante de inúmeros desafios, tais como reconhecer os grupos mais vulneráveis, estabelecer métodos de diagnóstico precoce e definir protocolos mais eficazes que possam modificar os resultados atuais.

REFERÊNCIAS

1. Belesso M, Brizzetto R, Pereira J, Beitler B, Pracchia LF, Chamone DA. Linfoma primário do sistema nervoso central. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(1):54-60.
2. Wilson MR, Bobillo S, Cwynarski K. CNS prophylaxis in aggressive B-cell lymphoma. *ASH education program. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):138-45.
3. Orellana-Noia V, Abousaud A. Secondary central nervous system lymphoma: updates in treatment and prophylaxis strategies. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(10):1443-56.
4. Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D, Bobillo S, Smedby KE, Savage KJ, et al. High-Dose Methotrexate is not Associated with Reduction in CNS Relapse in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: an international retrospective study of 2300 high-risk patients. *Blood.* 2021;138 Suppl.1:S181-S184.
5. Sesques P, Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood.* 2017;129(3):280-88.
6. Dunleavy K. Double-hit lymphoma: optimizing therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):157-63.
7. Steinhardt MJ, Krummenast FC, Rosenwald A, Gerhard-Hartmann E, Heidemeier A, Einsele H, et al. R-CHOP intensification with mid-cycle methotrexate and consolidating AraC/TT with BCNU/aHSCT in primary aggressive lymphoma with CNS involvement. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148(1):205-14.
8. Muralski N, Held G, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, Hänel M, et al. The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood.* 2014;124(5):720-28.
9. Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer.* 2002;95(7):1504-10.
10. Ahsan H, Neugut AI, Bruce JN. Trends in incidence of primary malignant brain tumors in USA 1981-1990. *Int J Epidemiol.* 1995;24(6):1078-85.
11. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 1999;43(3):199-201.
12. Herrlinger U, Schabet M, Clements M, Kortman RD, Petersen D, Will BE, et al. Clinical presentation and therapeutic outcome in 26 patients with primary CNS lymphoma. *Acta Neurol Scand.* 1998;97(4):257-64.