

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Residência médica de Hematologia e Hemoterapia

Mayara de Oliveira Rêgo

Micose Fungóide com Transformação para Grandes
Células: uma Revisão de Literatura

Rio de janeiro

2018

Mayara de Oliveira Rêgo

Micose Fungóide com Transformação para Grandes
Células: uma Revisão de Literatura

Trabalho de conclusão de curso
Apresentado ao Instituto Nacional
De Câncer José Alencar Gomes
da Silva como requisito parcial
para a conclusão da Residência
Médica de Hematologia

Orientador: Yung Bruno de Mello Gonzaga

Rio de Janeiro

2018

Micose Fungóide com Transformação para Grandes Células: uma Revisão de Literatura

Mayara de Oliveira Rêgo, Médica-Residente de Hematologia e Hemoterapia/
Instituto Nacional do Câncer

Resumo

Introdução e Objetivo: micose fungóide com transformação para grandes células é definida pela transformação histológica de uma neoplasia de linfócitos pequenos para um fenótipo de grandes células com clonalidade. Este artigo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre características clínicas, histopatológicas e imunohistoquímicas, bem como fatores prognósticos e tratamento da micose fungóide com transformação para grandes células. **Material e Métodos:** foi realizado levantamento bibliográfico do período de 1998 a 2017 nas bases de dados Lilacs, Scielo e Embase, além da *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2017* e *Blood Journal*, o periódico da Sociedade Americana de Hematologia. Foram utilizadas as palavras-chave “linfoma T cutâneo”, “micose fungóide” e “transformação para grandes células” e seus correspondentes em inglês, “cutaneous T-cell lymphoma”, “mycosis fungoides” e “large cell transformation”. Foram avaliados 23 artigos e, após leitura dos resumos, foram excluídos os que se referiam apenas à micose fungóide. Somente 12 abordavam o tema transformação para grandes células da referida patologia. **Resultados e discussão:** A incidência varia de 8 a 55% dos casos de micose fungóide e o tempo mediano do diagnóstico para a transformação é de 12 meses. Geralmente ocorre na doença em estágio avançado e tem associação bem definida com lesões tumorais. Beta-2-microglobulina e LDH elevados também são preditivos de transformação. O prognóstico desses pacientes é ruim, com sobrevida global de 2 anos após o diagnóstico de transformação histológica. Contudo, o principal fator prognóstico é o

estágio avançado no momento da transformação. Estudos recentes revelam que a expressão de CD30 tem relação com melhor prognóstico, além de representar uma possibilidade de alvo terapêutico. Conclusão: documentar a transformação precocemente é essencial para definição de prognóstico, contudo, pela raridade da entidade, existem poucos dados na literatura. Sendo assim, mais estudos sobre esse tema devem ser estimulados.

Palavras-chave: Linfoma T cutâneo, micose fungoide, transformação grandes células.

Abstract

Introduction and Objective: mycosis fungoides with large cell transformation is defined by histological transformation of a small lymphocyte neoplasm into a large cell phenotype with clonality. This article aimed to review the literature on clinical, histopathological and immunohistochemical characteristics, as well as the prognostic factors and treatment of mycosis fungoides with transformation to large cells. **Material and Methods:** a bibliographical survey was conducted from 1998 to 2017 in the Lilacs, Scielo and Embase databases, in addition to WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2017 and Blood Journal, the journal of the American Society of Hematology. The keywords "cutaneous T-lymphoma", "mycosis fungoides" and "transformation for large cells" and their corresponding english words, "cutaneous T-cell lymphoma", "mycosis fungoides" and "large cell transformation" were used. Twenty-three articles were evaluated and, after reading the abstracts, those referring only to mycosis fungoides were excluded. Only 12 addressed the subject of transformation to large cells. **Results and discussion:** The incidence varies from 8 to 55% of mycosis fungoides cases and the median time of diagnosis to transformation is 12 months. It usually occurs in advanced stage disease and has a well-defined association with tumor lesions. Beta-2-microglobulin and LDH are also

predictive of transformation. The prognosis of these patients is poor, with 2 year overall survival after diagnosis of histological transformation. However, the main prognostic factor is the advanced stage at the time of transformation. Recent studies have shown that the expression of CD30 is related to a better prognosis, representing a possibility of therapeutic target. Conclusion: documenting the transformation early is essential for definition of prognosis; however, because of the rarity of the entity, there are few data in the literature. Therefore, more studies on this topic should be encouraged.

Keywords: Cutaneous T-lymphoma, mycosis fungoides, large cells transformation.

Introdução

A transformação para grandes células, apesar de rara, é uma condição bem estabelecida na literatura e caracterizada por uma modificação histológica representada pelo aumento de linfócitos grandes (quatro ou mais vezes maior que o linfócito pequeno típico) e clonais no infiltrado. O diagnóstico de micose fungóide com transformação para grandes células (MF-T) é feito quando linfócitos grandes excedem 25% do total do infiltrado ou quando estes se organizam em agregados microscópicos. A incidência é de 8% a 55% dos casos de MF e está relacionada com doença avançada, principalmente lesões tumorais. O impacto da transformação na evolução clínica e desfecho ainda são temas discutidos, mas, apesar de alguns poucos pacientes com MF-T bem documentada manterem uma doença de curso indolente, em geral é um marcador de pior prognóstico, com evolução clínica agressiva e sobrevida global em cinco anos inferior a 20%.^{1,2}

Devido à raridade da micose fungóide (MF), existem poucos estudos disponíveis sobre MF-T. Contudo, a heterogeneidade entre o grupo que evolui com transformação, bem como o fato de representar um fator prognóstico determinante, tornam necessária a busca de meios para identificar precocemente os pacientes de risco elevado a fim de otimizar as estratégias terapêuticas, apesar de limitadas. Este

trabalho teve como objetivo revisar características clínicas, histopatológicas e imunohistoquímicas, bem como fatores prognósticos e tratamento da MF-T.^{1,3}

Material e Métodos

Esse trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados Lilacs, Scielo e Embase, além da WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2017 e Blood Journal, o periódico da Sociedade Americana de Hematologia, no período entre 1998 e 2017. As palavras chave utilizadas na busca foram “linfoma T cutâneo”, “micose fungóide” e “transformação para grandes células” e seus correspondentes em inglês, “cutaneous T-cell lymphoma”, “mycosis fungoides” e “large cell transformation”. Artigos publicados antes de 1998 foram excluídos, bem como aqueles limitados apenas à discussão sobre MF.

Somando-se todas as bases de dados foram identificados apenas 23 artigos. Após leitura dos resumos, foram selecionados somente 12 que preenchem os critérios inicialmente propostos e que foram lidos na íntegra.

Resultados e discussões

Os linfomas cutâneos de célula T representam um grupo com características clínicas e histológicas diversas e, apesar de rara, a MF é o tipo mais comum, respondendo por quase 70% dos linfomas primários da pele e aproximadamente 2% dos linfomas em geral. É definida por um infiltrado clonal de linfócitos pequenos e médios com núcleo cerebriforme e marcado epidermotropismo. Em relação à imunohistoquímica, o fenótipo típico consiste em marcadores de célula T positivos (CD2+, CD3+ e CD5+) com perda precoce do CD7. É característica a expressão de CD4, no entanto há descrição de casos CD8+, o que não implica em alteração

clínica ou prognóstica, devendo ser considerada a mesma entidade. A positividade do CD30 é mais comum na transformação, mas pode estar presente ou não independente da histologia.^{3,4}

Clinicamente, manifesta-se por lesões cutâneas de aspecto variável (máculas, placas ou tumores), geralmente em áreas não foto expostas e curso indolente. A maioria dos pacientes apresenta doença em estágio inicial (IA-IIA), o que confere um bom prognóstico com sobrevida semelhante à população geral. No entanto, em torno de 25% dos casos há progressão de doença para estágios avançados (IIB-IVB). Esses pacientes apresentam prognóstico reservado, principalmente se houver associação com outros fatores de pior desfecho, como variante foliculotrópica, doença extracutânea e transformação para grandes células.^{3,4}

A MF variante foliculotrópica é caracterizada pelo infiltrado de linfócitos clonais, CD4+, que envolve os folículos capilares e geralmente poupa a epiderme. Muitos casos apresentam degeneração mucinosa dos folículos (mucinosose folicular), mas o depósito de mucina não é critério obrigatório para o diagnóstico. As lesões acometem preferencialmente áreas de cabeça e pescoço e têm associação frequente com alopecia. Devido à localização mais profunda do infiltrado, este subtipo responde mal aos tratamentos direcionados à pele, independente do estadiamento, além de representar um fator de mau prognóstico isolado e maior risco para transformação.^{4,5}

Segundo Pulitzer *et al*, a idéia de que a MF-T representa uma doença mais agressiva foi inicialmente inferida através de achados similares em linfomas B sistêmicos e foi sustentada pelo conhecimento de que linfócitos grandes são a expressão histológica de transição para um novo linfoma independente. Segundo os mesmos autores, a definição de MF-T evoluiu ao longo do tempo, a princípio se fazia necessária infiltração >50% ou o predomínio de grandes células, enquanto o critério atual inclui o mínimo de 25% ou agregados microscópicos.¹

Os fatores que causam a transformação permanecem desconhecidos, entretanto alguns autores sugerem que infecções virais como HTLV I e II, citomegalovirus e Epstein-Barr, bem como expressão de CD25 podem estar implicadas na etiopatogenia. Contudo, essa relação causal não foi confirmada e não há nenhuma evidência epidemiológica que suporte esta hipótese.⁷

O prognóstico da MF-T é substancialmente pior que o da MF clássica. Um estudo retrospectivo australiano avaliou 297 pacientes com MF e concluiu que a

sobrevida mediana a partir do diagnóstico de MF foi de 37 meses em pacientes com MF-T e 163 meses no grupo sem transformação. Enquanto a sobrevida mediana após a transformação foi menor que dois anos. A incidência de transformação foi 1,4%, 27% e 56% nos estágios iniciais, IIB e IV, respectivamente, sustentando a forte associação com doença avançada. As seguintes características tiveram relação com pior desfecho: (1) sítio extracutâneo de transformação; (2) transformação precoce no curso da doença (<2 anos do diagnóstico); (3) transformação em estágio avançado; e (4) Beta2-microglobulina e LDH elevados. Sexo, idade e percentual de grandes células não obtiveram valor prognóstico, assim como expressão de CD30, que representa um marcador de bom prognóstico na maioria dos estudos. ⁶

Um grupo americano estudou 51 pacientes com MF-T em uma análise retrospectiva também com o objetivo de identificar fatores de pior prognóstico após a transformação. Variáveis clínicas que obtiveram forte relação com sobrevida reduzida foram: idade >60 anos, sítio de transformação em linfonodos (versus pele), LDH elevado e estágio maior ou igual a dois. Características histopatológicas também foram avaliadas, houve redução importante da sobrevida nos pacientes com mucinose folicular, enquanto a presença de fibrose no momento da transformação mostrou-se um fator protetor. Nesse estudo foi avaliada a localização dos linfócitos T CD30+, com redução na sobrevida quando há predomínio na epiderme em detrimento da derme. ¹

Em relação ao diagnóstico diferencial, pode ser difícil distinguir a MF-T de distúrbios linfoproliferativos T CD30+ primários da pele, já que ambos são compostos por linfócitos T grandes e expressam CD30+. Esse grupo é composto por papulose linfomatóide e linfoma anaplásico primário da pele e representa o segundo maior grupo de linfoma T cutâneo, responsável por até 30% dos casos. A distinção se faz necessária, uma vez que tais distúrbios têm prognóstico favorável e tratamento distinto. A presença de linfócitos pequenos e médios no infiltrado, bem como história prévia compatível com MF, sugere MF-T, enquanto regressão espontânea direciona para papulose linfomatóide. Segundo Barberio *et al*, a evolução do paciente é o critério mais confiável para o diagnóstico.^{2,4}

No que se refere ao tratamento, a MF-T representa um desafio, uma vez que as opções disponíveis raramente atingem respostas duradouras e a única opção potencialmente curativa é o transplante de medula óssea. Os casos de doença limitada podem ser manejados com radioterapia, enquanto estágios avançados

geralmente são submetidos à quimioterapia sistêmica. O regime de escolha em geral é baseado em monoterapia, uma vez que a combinação de agentes resulta em mielossupressão com suas complicações em troca de uma resposta subótima e efêmera. Sendo assim, a quimioterapia na maioria das vezes representa uma opção terapêutica paliativa e os pacientes devem ser incorporados a ensaios clínicos sempre que possível. Estudos vigentes estão avaliando novas terapias, incluindo Brentuximabe Vedotin e Mogalizumabe, um anti-CCR4. ⁷

O brentuximabe Vedotin (BV) é um anticorpo monoclonal conjugado anti-CD30 que demonstrou resposta dramática no tratamento do Linfoma de Hodgkin e Anaplásico sistêmico, que possuem positividade marcada de CD30, diferente da MF, onde a expressão é variável, com mediana de 10 a 15% do infiltrado mononuclear total. Um estudo americano fase II, liderado pela universidade de Stanford, está avaliando a atividade do BV na MF independente da expressão de CD30, desde negativa até 100%. Foram incluídos 32 pacientes, a maioria composta por doença avançada, mediana de três linhas terapêuticas prévias e transformação em 91% dos casos. Uma resposta clínica objetiva foi observada em 70% dos casos, mas apenas um paciente obteve resposta completa. A expressão mediana de CD30 foi 13%, o grupo com CD30 forte (>50%) atingiu melhores resultados, ao passo que aqueles com expressão inferior a 5%, considerada negativa para os patologistas, obtiveram pouco benefício. Não foi observada associação dos níveis de CD30 com duração de resposta e sobrevida livre de progressão ou evento. Em geral, o BV foi bem tolerado e o principal efeito adverso constatado foi neuropatia periférica sensitiva e motora. ⁸

Considerações finais

A micose fungóide é uma doença rara, por conseqüência existem poucos estudos disponíveis sobre micose fungóide com transformação para grandes células. Contudo, a heterogeneidade entre o grupo que evolui com transformação, bem como o fato de representar um fator prognóstico determinante, tornam necessária a busca de meios precisos para identificar precocemente esses

pacientes. Esta revisão reafirmou o conhecimento de que a transformação tem forte associação com MF em estágios avançados e expôs características clínicas, laboratoriais e histopatológicas capazes de estimar o prognóstico, na tentativa de torná-lo mais individualizado, apesar da necessidade de trabalhos adicionais para melhor validar essas informações.

O tratamento ainda representa um desafio, já que as opções disponíveis raramente atingem respostas completas e duradouras, com o transplante alogênico de medula óssea a única proposta com potencial curativo. A expectativa é de que o amplo entendimento da biologia da doença torne possível identificar alvos terapêuticos mais efetivos.

Referências

1. Pulitzer M, Myskowski PL, Horwitz SM, et al. Mycosis fungoides with large cell transformation: clinicopathological features and prognostic factors. *Pathology*. 2014;46(7):610-616.
2. Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):284-289.
3. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*. 1998;92(4):1150-1159.
4. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2017.
5. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(6):738-746.
6. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood*. 2008;112(8):3082-3087

7. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2016;127(25):3142-3153.
8. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3750-3758.
9. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(4): 436-442.
10. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):857-866.
11. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713-1722.
12. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136(4):504-510.
13. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood*. 2012;119(7):1643-1649.