

Resultados do Tratamento do Linfoma de Burkitt com a Associação de Ciclofosfamida, Vincristina e Methotrexate

WAGNER BRANT MOREIRA^{1, 3}, EDUARDO CARVALHO BRANDÃO¹, EDUARDO NASCIMENTO¹, EUGÊNIO BAUMGRATZ LOPES¹, JOÃO AUGUSTO MOREIRA TEIXEIRA¹, MARIA DO CARMO LIMA R. VIEIRA¹, MARIA NUNES ÁLVARES¹, ROGÉRIO AGENOR ARAÚJO², SEBASTIÃO CABRAL FILHO¹

Santa Casa de Misericórdia e Hospital Belo Horizonte — Belo Horizonte, MG

Resumo

Trinta e três pacientes, portadores de Linfoma de Burkitt, foram tratados no período de março/81 a abril/86, com a associação de Ciclofosfamida, Oncovin e Methotrexate venoso com Methotrexate intratecal. A idade mediana foi de sete meses e a relação sexo foi de 1/1,75 com predominância masculina. Onze pacientes tinham doença mínima (estádios A, B e AR) e 22 doença avançada (estádios C e D). Vinte pacientes entraram em RC (61%) e 12 (36%) permaneceram continuamente sem recidiva. Com relação ao estadiamento, pacientes com doença mínima tiveram 91% (10/11) RC com sobrevida a 33 meses de 69%; pacientes com doença avançada tiveram 45% (10/22) RC com sobrevida a 33 meses de 27%. Dos 20 pacientes que entraram em RC sete (35%) apresentaram recidiva da doença, sendo dois no SNC, mas um deles já apresentava infiltração meníngea inicial. Dois pacientes (6%) faleceram com a Síndrome de lise tumoral aguda e quatro pacientes (12%) faleceram por intoxicação à quimioterapia; todos estes pacientes eram portadores de doença avançada. O esquema é muito eficaz e pouco tóxico, em pacientes portadores de Linfoma de Burkitt com pouca massa tumoral, mas é pouco eficaz nos pacientes com doença avançada. Novos esquemas devem ser estudados para este subgrupo de pacientes.

Unitermos: linfoma de Burkitt; quimioterapia

Introdução

O linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma indiferenciado de linfócitos B inicialmente descrito por Denis Burkitt, em 1958, e que acometia crianças africanas³. Juntamente com a sua descrição clínica várias peculiaridades foram descobertas tornando o seu estudo um capítulo fascinante da Oncologia. Ressaltamos aqui a sua ocorrência em caráter endêmico na África tropical, o que sugeriu fortemente um fator etiológico bem definido; no entanto, apesar de várias descobertas associadas à etiologia virótica das neoplasias malignas, nenhuma certeza pode ser obtida.

Com relação à história natural do LB vários aspectos merecem destaque. Primeiramente a sua elevada capacidade proliferativa e a grande sensibilidade à quimioterapia. Nos estudos iniciais até cerca de 10% dos pacientes vinham a falecer em decorrência de síndrome de lise tumoral aguda, que consiste em várias alterações metabólicas, advindas da rápida destruição tumoral pela ação dos quimioterápicos^{8, 13}. Atualmente

esta síndrome ocorre raramente em serviços adequadamente preparados para o tratamento da doença.

Em segundo lugar está a importância da definição do subgrupo de pacientes de acordo com fatores prognósticos. O fator prognóstico isolado mais importante é a quantidade de massa tumoral ao início do tratamento^{7, 13}. A alocação dos pacientes por estágio permitiu a definição de um subgrupo considerado como sendo portador de doença mínima (estádios A, B e AR), com sobrevida a dois anos da ordem de 80%, e outro subgrupo portador de doença avançada, com sobrevida a dois anos da ordem de 40%¹³. Outro fator prognóstico citado, embora algo controverso, é a idade dos pacientes; aqueles com menos de 12 anos teriam um melhor prognóstico do que aqueles com mais de 13 anos^{13, 14}.

Até 1980 os pacientes em nosso Serviço eram tratados, ora com a associação de Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona, ora com associação de Ciclofosfamida, Vincristina, Ara-C e Prednisona (COAP), com elevados índices de óbito por toxicidade e/ou recidiva tu-

¹ Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia e Centro de Quimioterapia Antineoplásica do Hospital Belo Horizonte. ² Ex-aluno do Curso de Especialização em Oncologia Clínica. Trabalho patrocinado pelo Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas de Minas Gerais (CEMOG). Trabalho apresentado no 5º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³ Av. Antonio Carlos, 1694. Belo Horizonte, MG. CEP 31210.

moral. Em 1981 decidimos iniciar um programa de tratamento de todos os pacientes de LB, segundo o esquema quimioterápico do protocolo 74-0, conforme descrito com Ziegler em 1977¹³.

O presente estudo consiste na análise retrospectiva dos resultados obtidos com este tratamento nos pacientes registrados de março de 1982 a abril de 1986.

Material e métodos

No período de estudo, 33 pacientes foram admitidos no Serviço de Oncologia, com diagnóstico de Linfoma de Burkitt, sendo que todas as lâminas foram revistas no nosso Serviço de anatomia patológica. Nenhum havia recebido quimioterapia ou radioterapia previamente. A idade mediana dos pacientes foi de sete anos com variação de um a 30 anos; havia 25 pacientes com 12 ou menos anos e oito pacientes com 13 ou mais anos; a incidência por faixa etária está relacionada na Figura 1.

A ocorrência por sexo revelou 21 pacientes do sexo masculino e 12 do sexo feminino (Tabela 1).

1 — Avaliação e estadiamento

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação pré-tratamento que consistiu na realização de hematológico, prova bioquímica de função renal e hepática, dosagem de ácido úrico, Rx de tórax, biópsia de crista ilíaca e mielograma, pesquisa de células neoplásicas no liquor e, quando indicada, ultra-sonografia abdominal.

Os pacientes foram estadiados de acordo com o sis-

Tabela 1 — Linfoma de Burkitt — Características dos pacientes

Total avaliável	33
Idade:	
Mediana: 7 anos	
Variação: 1 — 30 anos	
Sexo:	
Masculino	21
Feminino	12
Estadiamento:	
A	2
B	6
C	13
D	9
AR	3

tema descrito por Ziegler, em 1974, e está assinalado na Tabela 2. De acordo com o estadiamento os pacientes foram agrupados em um subgrupo considerado como sendo portador de doença mínima (estádios A, B e AR), ou doença avançada (estádios C e D). No nosso material havia dois pacientes no estágio A, seis no estágio B, 13 no estágio C, nove no estágio D e três no estágio AR. Portanto havia 11 pacientes com doença mínima e 22 com doença avançada.

2 — Tratamento

O tratamento quimioterápico foi iniciado imediatamente após a colheita de material para os exames laboratoriais e consistiu na associação de Ciclofosfamida na dose de 1.000mg/m² no 1.º dia, Vincristina na

Figura 1 — Linfoma de Burkitt tratados com poliquimioterapia (COM) — Incidência por faixa etária

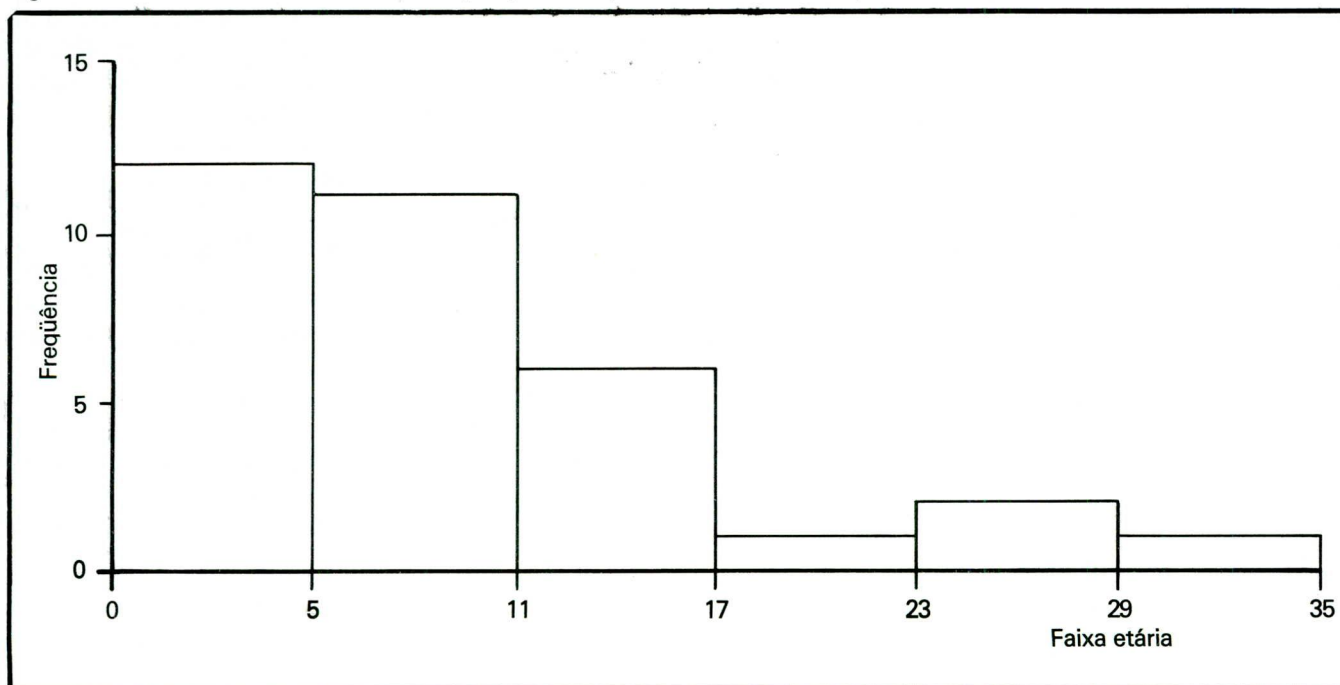


Tabela 2 — Linfoma de Burkitt — Estadiamento segundo Ziegler

Estádio	Extensão da doença
A	Sítio extranodal isolado
B	Vários sítios extra-abdominais
C	Tumor intra-abdominal
D	Tumor intra-abdominal mais acometimento de sítios extra-abdominais
AR	Estádio C porém com mais de 90% do tumor extirpado cirurgicamente

dose de 1,4mg/m² no 1.º dia e Methotrexate na dose de 15mg/m², com administração nos dias 1 e 4 por via intratecal e 2 e 3 por via endovenosa. Os ciclos foram administrados com intervalos de 14 dias até o total de três ciclos após a remissão completa (Tabela 3). Pacientes que não obtiveram remissão completa até o 5.º ciclo foram submetidos a um esquema de segunda linha. Nenhum tratamento radioterápico foi utilizado de início. Em pacientes cujo tumor abdominal inicial não foi totalmente ressecado um reestadiamento cirúrgico foi realizado após interrupção do tratamento quimioterápico.

Tabela 3 — Linfoma de Burkitt tratado com COM — Esquema terapêutico

Droga	Dose (mg/m ²)	Via	Esquema
Ciclofosfamida	1.000	IV	Dia 1
Vincristina	1,4	IV	Dia 1
Methotrexate	15	IT	Dias 1 e 4
Methotrexate	15	IV	Dias 2 e 3

Cursos foram administrados com intervalo de 14 dias até a RC e mais 3; se até o total de 5 cursos a RC não foi obtida o tratamento foi mudado.

3 — Critérios de resposta

Foi considerado como remissão completa o total desaparecimento de sinais clínicos e laboratoriais da doença; todos os sítios da doença inicial foram exaustivamente pesquisados. Remissão parcial consistiu na redução maior do que 50% em todas as lesões mensuráveis. Acometimento do SNC e de medula óssea foram considerados como remissão completa ou como não-resposta; nenhum critério para remissão parcial foi utilizado.

4 — Metodologia estatística

As análises de resposta terapêutica foram feitas através do teste do χ^2 de significância estatística ao nível

de significância de 95%. As curvas de sobrevida foram calculadas através do método de Kaplan-Meier e os estudos de significância estatística, entre os estimadores de sobrevida, foram feitos através do teste de Wilcoxon-Gehan ("log-rank"). Os gráficos foram desenvolvidos pelo Centro de formação da PRODENGE usando o "soft" GDDM da IBM.

Resultados

Trinta e três pacientes constituem o universo do nosso estudo; destes, 20 (61%) obtiveram remissão completa; cinco entraram em remissão parcial e oito não obtiveram qualquer resposta. Como todos os pacientes que obtiveram RP evoluíram para o óbito em um curto espaço de tempo, optamos por definir dois subgrupos de resposta: aqueles que obtiveram RC e aqueles que não a obtiveram (Tabela 4). Vinte e cinco pacientes tinham 12 ou menos anos de idade e 16 (64%) obtiveram RC, enquanto oito pacientes tinham 13 anos ou mais de idade e dentre eles quatro (50%) obtiveram a RC (Tabela 5). Com relação à extensão de doença 11 pacientes apresentavam doença mínima (estádios A, B e AR) e destes, 10 (91%) entraram em RC; 22 pacientes apresentavam doença avançada (estádios C e D) e destes, 10 (45%) entraram em RC e a diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), como descrito na Tabela 6.

Dos vinte pacientes que entraram em RC, sete apresentaram recidiva da doença sendo duas recidivas no SNC; uma delas acompanhada de recidiva da medula óssea e testículo; o outro paciente já apresentava doença inicialmente. Comparando os locais de acometimen-

Tabela 4 — Linfoma de Burkitt — Resposta global

Resposta	Nº de pacientes	(%)
Remissão completa	20	(61)
Remissão parcial	5	(15)
Não resposta	8	(24)
Total	33	(100)

Tabela 5 — Linfoma de Burkitt — Resultados por faixa etária

Faixa etária	Total	RC	Não RC	Recidiva	Continuamente SED
12 anos	25	16	*9	6	9**
13 anos	8	4	4	1	3
Total	33	20	13	7	12

* Não significativo

** 1 paciente perdido pelo seguimento SED

Tabela 6 — Linfoma de Burkitt — Resultados por extensão da doença

Extensão doença	Total	RC	(%)	Não RC	Recidiva	Continuamente SED
Doença mínima	11	10*	(91)	1	2	8**
Doença avançada	22	10*	(45,5)	12	5	4**+
Total	33	20	(61)	13	7	12

* P < 0,005

** Não significativo

**+ 1 paciente perdido pelo seguimento SED

to inicial com os locais de recidiva verificamos que eles coincidiam em seis pacientes e os sítios mais frequentes de coincidência foram no abdome e nos ossos. O tempo decorrido entre a RC e a recidiva variou de um a seis meses e a mediana foi de dois meses. Nenhum paciente apresentou recidiva após o 6.º mês da RC. Dois pacientes (6%) faleceram após o primeiro ciclo de quimioterapia devido a síndrome de lise tumoral aguda e todos eles eram portadores de doença avançada. Portanto, 2/22 (9%) dos pacientes portadores de doença avançada vieram a falecer em decorrência da destruição tumoral causada pelo tratamento.

Dos 33 pacientes, 12 permaneceram continuamente em sua primeira remissão completa e mais um paciente obteve tal resposta com um esquema de salvamento.

A análise da curva de sobrevida traçada pelo método de Kaplan-Meier revelou uma sobrevida mediana de 18,3 meses e a sobrevida a 36 meses foi de 46% dos

pacientes (Figura 2). A sobrevida (36 meses) dos pacientes que entraram em remissão completa foi de 68% e a sobrevida mediana não foi atingida; os pacientes que não entraram em RC estavam todos mortos ao fim de sete meses (Figura 3). A sobrevida mediana dos pacientes portadores de doença mínima não foi obtida e a sobrevida a 33 meses foi de 69%; a sobrevida mediana dos pacientes portadores de doença avançada foi de cinco meses e a sobrevida a 33 meses foi de 27%; a comparação entre as curvas de sobrevida pelo teste de Wilcoxon-Gehan ("log rank") revelou um valor de $p < 0,05$, traduzindo uma significativa melhora da sobrevida dos pacientes com menor massa tumoral (Figura 4). A subdivisão dos pacientes em dois subgrupos de faixa etária (≤ 12 anos e ≥ 13 anos) não revelou diferenças nas curvas de sobrevida (Figura 5).

Com relação à toxicidade ao esquema quimioterápico usado encontramos principalmente náuseas e vômitos (51,5%) e mielossupressão (39,4%), sendo menos frequentes a mucosite da cavidade oral, a alopecia, a irritação meníngea pela infusão intratecal de Methotrexate e a icterícia (Tabela 7).

Tabela 7 — Linfoma de Burkitt — Toxicidade à quimioterapia

Reação	Ocorrência	(%)
Náusea e vômito	17	(51,5)
Mielossupressão	13	(39,4)
Estomatite	5	(15,4)
Alopecia total	2	(6,0)
Irritação meníngea	2	(6,0)
Icterícia	1	(3,0)

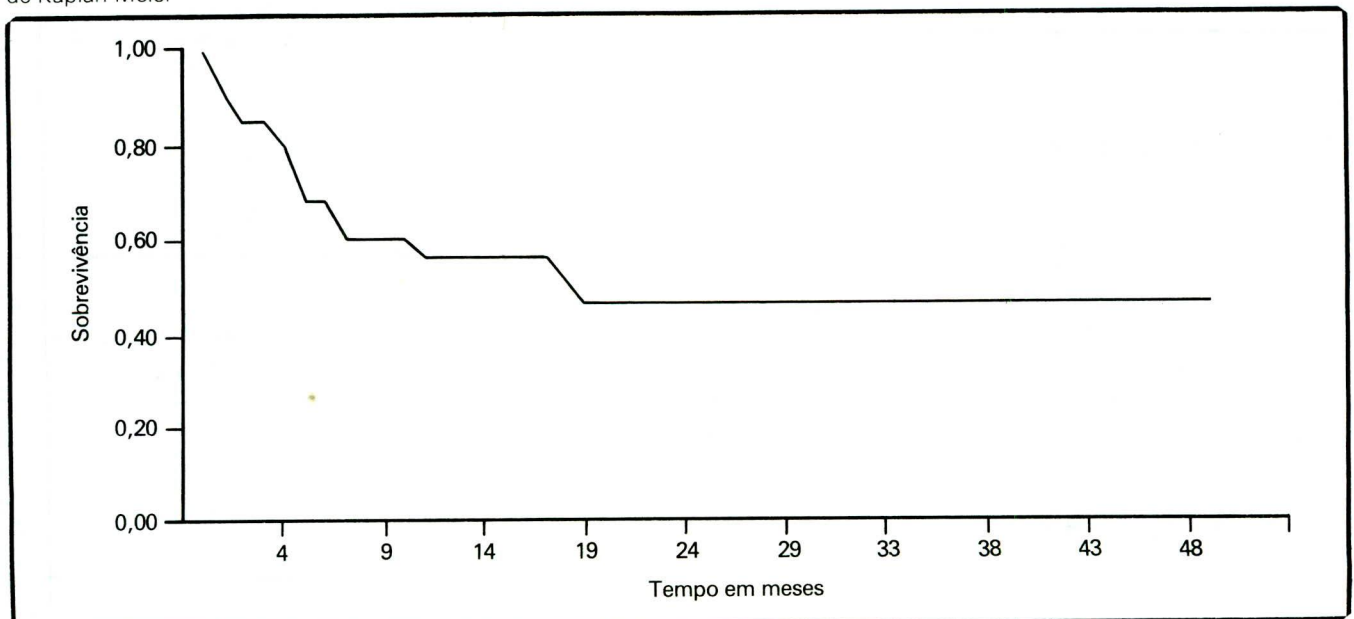
Figura 2 — Curva de sobrevida global de pacientes portadores de Linfoma de Burkitt tratados com poliquimioterapia (COM) — Método de Kaplan-Meier

Figura 3 — Linfomas de Burkitt tratados com poliquimioterapia (COM) — Sobrevida por tipo de resposta — Método Kaplan-Meier

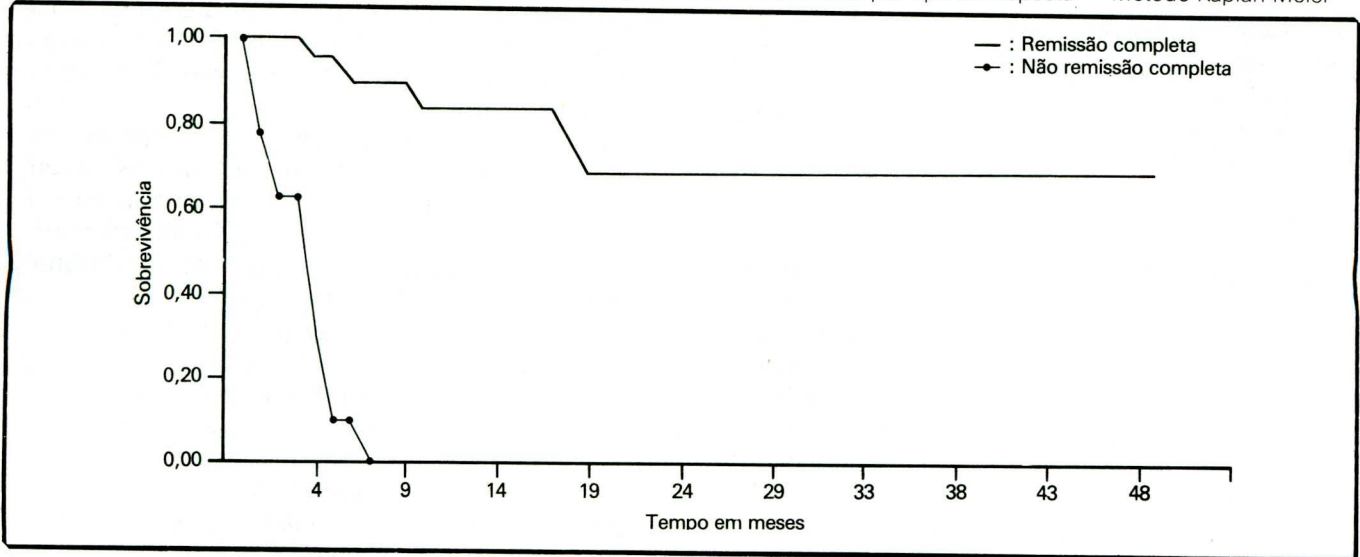


Figura 4 — Linfomas de Burkitt tratados com poliquimioterapia (COM) — Sobrevida por extensão da doença — Método Kaplan-Meier

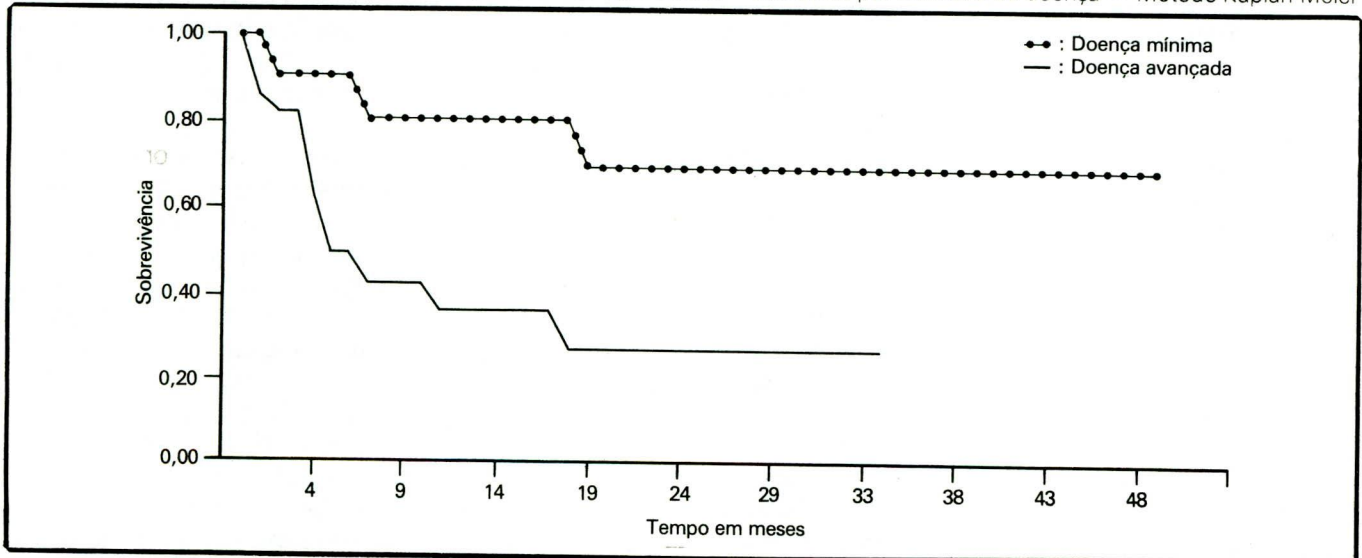
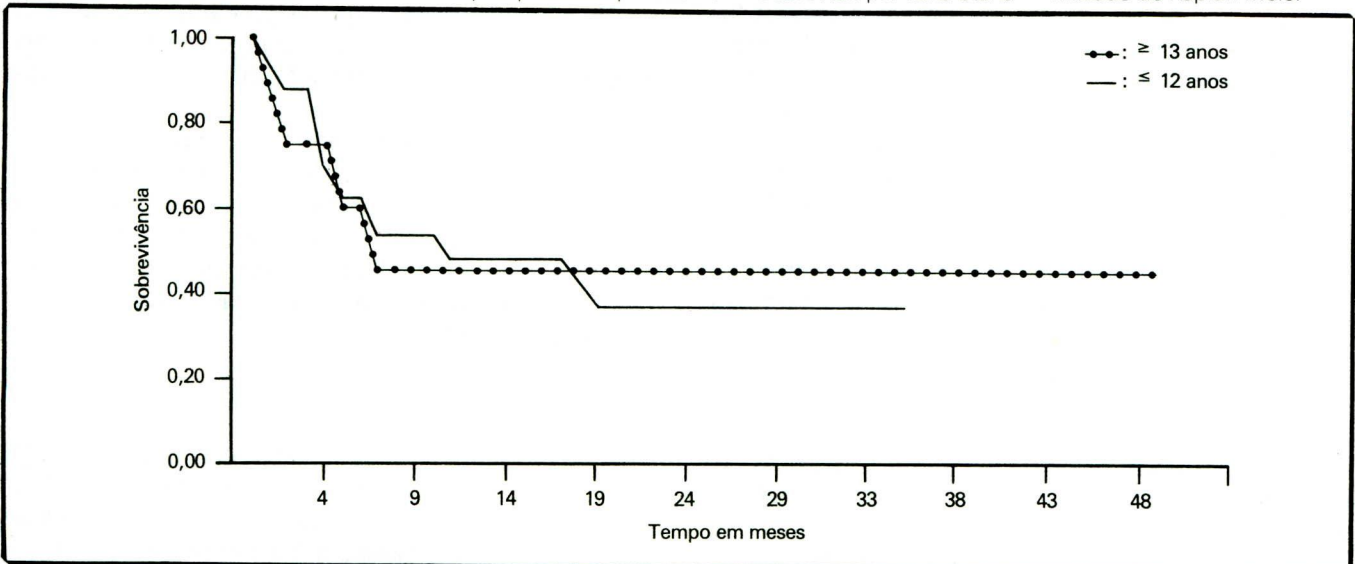


Figura 5 — Linfomas de Burkitt tratados com poliquimioterapia (COM) — Sobrevida por faixa etária — Método de Kaplan-Meier



A toxicidade à quimioterapia levou quatro pacientes ao óbito, sendo três deles por mielossupressão associada à septicemia e um deles por icterícia que evoluiu para insuficiência hepática. Ocorreram 10 episódios de infecção grave, porém em sete casos ela foi controlada com antibioticoterapia vigorosa.

Discussão

A faixa etária de ocorrência do Linfoma de Burkitt em nosso meio é parecida com aquela relatada nos pacientes africanos (idade mediana de sete anos)¹⁴. Contudo, outras características, tais como predominância no sexo masculino (relação 1,75/1,0), apresentação predominante linfonodal e abdominal e a não endemidade da doença constituíram aspectos semelhantes àqueles descritos nos pacientes norte-americanos. Nós encontramos semelhança dos casos descritos no Brasil com aqueles relatados no Líbano¹.

Vinte pacientes (61%) obtiveram a remissão completa¹³. Na análise desta resposta verificamos que o principal fator condicionante à obtenção da remissão completa foi a extensão da doença, uma vez que pacientes portadores de doença mínima (estádios A, B e AR) obtiveram-na em 91% dos casos e os pacientes portadores de doença avançada (estádios C e D) em apenas 45,5%; uma diferença significativa ($p < 0,05$). No entanto, a distribuição dos pacientes por extensão da doença é semelhante no nosso material e naquele relatado por Ziegler, embora este autor não tenha definido claramente seus índices de RC por estágio.

Dos 20 pacientes que obtiveram a RC, sete (35%) apresentaram recidiva da doença e evoluíram para o óbito, com exceção de um paciente, que foi salvo por uma terapêutica de 2.^a linha e encontra-se na sua segunda RC. Estes índices de recidiva são menores do que aqueles relatados por Ziegler usando-se o mesmo esquema de quimioterapia (48%). Não encontramos nenhuma correlação entre a probabilidade de recidiva com a faixa etária, ou dose de QT administrada. O único fator que condicionou a recidiva após a remissão completa foi a extensão da doença; dos 10 pacientes com doença mínima que entraram em RC duas recidivaram, enquanto que dos 10 pacientes com doença avançada, que entraram em RC, cinco recidivaram. No relato de Ziegler também houve uma predominância de recidiva em pacientes com estádios C e D tendo relatado uma diferença quase tão marcante quanto àquela por nós encontrada. No entanto Sullivan¹² nega influência da extensão da doença no índice de recidiva após RC.

De um modo geral nós obtivemos um índice menor de remissão completa do que aqueles nos EEUU^{4, 8, 13, 14} e África¹³, mas o índice de recidiva em nosso material é também menor (cerca de 48% nos EEUU e 60% na África).

Com relação à sobrevida dos pacientes o principal

fator prognóstico foi a extensão da doença, uma vez que pacientes com doença mínima tiveram uma sobrevivência a 33 meses, de 69%, e os pacientes com doença avançada tiveram uma sobrevivência a 33 meses de 27% ($p < 0,005$).

Estes achados são consistentes com aqueles relatados na literatura, havendo autores que preconizam a máxima ressecção de massa tumoral, na apresentação abdominal, como fator de redução da recidiva da doença. A faixa etária não constituiu fator condicionalmente da sobrevida. No entanto a análise deste dado como fator independente não pode ser feita uma vez que os subgrupos tornaram-se muito pequenos. É digno de nota o fato de a grande maioria dos nossos casos (18 pacientes) estarem incluídos no subgrupo com idade igual ou menor de 12 anos e portadores de doença avançada. É possível que o fator extensão da doença tenha obscurecido o fator idade, mas esta é uma característica dos pacientes em nosso meio.

Os baixos índices de recidiva no SNC encontrados em nosso estudo (apenas dois pacientes) traduz a eficácia da profilaxia realizada pela injeção intratecal do Methotrexate. Este dado também foi relatado por Ziegler na sua casuística¹³.

Náuseas, vômitos e mielossupressão foram os efeitos colaterais mais freqüentemente encontrados, sendo que isto já era esperado com o uso de Ciclofosfamida em doses muito altas. O óbito por toxicidade ocorreu em quatro pacientes (12%) constituindo uma taxa algo elevada, sendo que todos eles apresentavam doença avançada e estavam em mau estado geral, o que sabidamente eleva o nível de toxicidade à quimioterapia. A ocorrência da síndrome de lise tumoral aguda tem sido estudada em vários trabalhos; apenas dois pacientes (6%) apresentaram tal quadro e ambos vieram a falecer. Desde o trabalho inicial de Ziegler¹³ já se preconizavam medidas clínicas de suporte vigorosas que foram seguidas em nossos pacientes.

A toxicidade para os pacientes portadores de doença mínima foi desprezível constituindo-se principalmente de náuseas, vômitos e mielossupressão prontamente reversível.

De um modo geral, podemos concluir que o esquema empregado é eficiente nos pacientes portadores de doença mínima e, devido à sua baixa toxicidade neste subgrupo, é o tratamento indicado no momento. Contudo, a sua eficácia nos pacientes portadores de doença avançada é baixa e novos esquemas terapêuticos devem ser estudados.

Conclusões

- 1 — O esquema COM é eficaz na obtenção de RC prolongada e possivelmente na cura, em cerca de 69% dos pacientes portadores de Linfoma de Burkitt com pouca massa tumoral.

- 2 — O mesmo esquema é pouco eficaz (27% de sobrevivida) em pacientes portadores de grandes massas tumorais.
- 3 — A extensão da doença foi o principal fator determinante da remissão completa.
- 4 — A extensão da doença e a obtenção da remissão completa foram fatores determinantes da sobrevivida.
- 5 — Um esquema terapêutico mais eficaz deve ser pesquisado para o tratamento de pacientes com doença avançada.

Summary

Between march/81 to april/86 thirty-three Burkitt's Lymphoma patients were treated at our Institution with combination Chemotherapy containing intravenous administration of Cyclophosphamide, Vincristine and Methotrexate and intrathecal injections of Methotrexate as described by Ziegler in 1977. Patients median age was 7 years and the sex ratio (male/female) was 1.75/1.0. Eleven patients had minimal disease (stages A, B and AR) and 22 advanced disease (stages C and D). Twenty patients achieved complete remission (61%) and 12 (36%) of them were continuously disease-free.

Ten of 11 (91%) patients with minimal disease achieved complete remission and had a 33 months survival of 69%; 10/22 (45%) patients with advanced disease achieved complete remission with a 33 months survival of 27%. Between the 20 complete remission patients, 7 (35%) recurred; 2 of them at the CNS.

Two patients (6%) died with acute tumor cell lysis syndrome and 4 died with direct chemotherapy intoxication; all of them had advanced disease.

This association of Chemotherapy has proved to be very useful in patients with minimal tumor burden but has achieved poor results in patients with massive disease. New associations and dosages are necessary to be studied in this subset of patients.

Uniterms: Burkitt lymphoma: chemotherapy

Referências Bibliográficas

1. Anaissie R, Geha S, Allan C, Jabbour J, Khalyf M, Salem P — Burkitt's Lymphoma in the Middle East: A study of 34 cases. *Cancer*, 1954; 56: 2539-43.
2. Appelbaum FR et al. — Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of Burkitt's Lymphoma in relapse. *Cancer*, 1978; 41: 1059-63.
3. Burkitt DP — The discovery of Burkitt's Lymphoma. *Cancer*, 1983; 51: 1777-86.
4. Gasparini M et al. — Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-term results of an intensive chemotherapy regimen. *Cancer*, 1981; 48: 1508-12.
5. Levine AM et al. — Small noncleaved follicular center cell (FOC) Lymphoma: Burkitt and non-Burkitt variants in the United States. *Cancer*, 1983; 52: 1073-79.
6. Levine PH et al. — The American Burkitt's Lymphomas registry: Eight year's experience. *Cancer*, 1982; 49: 1016-22.
7. Magrath I et al. — Prognostic factors in Burkitt's Lymphoma: Importance of total tumor burden. *Cancer*, 1980; 45: 1507-15.
8. Magrath IT et al. — An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) Lymphoma and Lymphoblastic Lymphomas in children and young adults. *Blood*, 1984; 63: 1102-11.
9. Miliauskas JR et al. — Undifferentiated Non-Hodgkin's Lymphoma (Burkitt's and Non-Burkitt's types): The relevance of making this histologic distinction. *Cancer*, 1982; 50: 2115-21.
10. Nkrumah FK, Perkins EV, Hyg Ms, Biggar RJ — Combination Chemotherapy in abdominal Burkitt's Lymphoma. *Cancer*, 1977; 40: 1410-16.
11. Nkrumah FK, Neequaye JE, Biggar R — Intrathecal Chemotherapy-laxis in the prevention of central nervous system relapse in Burkitt's Lymphoma. *Cancer*, 1985; 56: 239-42.
12. Sullivan MP, Ramirez I — Curability of Burkitt's Lymphoma with high-dose Cyclophosphamide high-dose Methotrexate therapy and intrathecal chemoprophylaxis. *J Clin Oncol*, 1985; 3: 627-36.
13. Ziegler JL — Treatment results of 54 American patients with Burkitt's Lymphoma are similar to the African experience. *N Engl J Med*, 1977; 297: 75-80.
14. Ziegler JL — Management of Burkitt's Lymphoma: an update. *Cancer Treat Rev*, 1979; 6: 95-105.
15. Ziegler JL — Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med*, 1981; 305: 735-45.