

## Tratamento de Linfomas Não-Hodgkin Agressivos com CHOP-BLEO

### Estudo retrospectivo

EDUARDO CARVALHO BRANDÃO<sup>1,3</sup>, JOSÉ FRANCISCO SOARES<sup>2</sup>, EDUARDO NASCIMENTO<sup>1</sup>, EUGÊNIO BAUMGRATZ LOPES<sup>1</sup>, JOÃO AUGUSTO M. TEIXEIRA<sup>1</sup>, MARIA DO CARMO L.R. VIEIRA, MARIA NUNES ALVARES<sup>1</sup>, NEDDA MARIA VASCONCELOS NOVAES<sup>1</sup>, SEBASTIÃO CABRAL FILHO<sup>1</sup>, WAGNER BRANT MOREIRA<sup>1</sup>

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

#### Resumo

*Os autores discutem os resultados do tratamento com o esquema CHOP-BLEO em 146 casos de linfomas "agressivos". Houve 56,2% de remissão completa, sendo fatores importantes no prognóstico a histologia, estágio e presença de sintomas. Já para aparecimento de recidiva foram importantes apenas a presença de sintomas e tumor abdominal maior que 10cm. A sobrevivência de 5 anos foi de 35% e quatro fatores foram influentes aqui: a idade, tratamento prévio e presença de tumor abdominal e, principalmente, obtenção de remissão completa. A toxicidade foi moderada, com apenas 1 (um) óbito. Os autores concluem que os resultados obtidos são semelhantes aos de outros centros e que se podem discriminar pelo menos quatro grupos de pacientes, que melhor estudados, poderão se beneficiar, no futuro, com esquemas diversos de tratamento.*

**Unitermos:** linfomas não-Hodgkin; quimioterapia

#### Introdução

Os pacientes portadores de linfoma não-Hodgkin formam um grupo heterogêneo, pois apenas as características histopatológicas não determinam o comportamento biológico da patologia. Isto gera grandes dificuldades nas pesquisas clínicas sobre o assunto e, principalmente, dificulta a comparação entre o material das diversas instituições.

As classificações histopatológicas sofreram diversas alterações nos últimos tempos porém a classificação de Rappaport modificada permanece como a mais factível. Os linfomas são também classificados clinicamente, em relação ao seu comportamento biológico, utilizando-se o termo "agressivo" para definir os linfomas de progressão rápida, e "indolentes", os de progressão lenta<sup>1</sup>. Outros autores dividem-nos em linfomas de bom, intermediário e mau prognóstico<sup>2</sup>. Consideramos, neste estudo, como agressivos os linfomas histiocíticos difusos (L.H.D.) e linfomas histiocíticos nodulares (L.H.N.), linfomas linfocíticos difusos pouco diferenciados (L.L.D.P.D.) e linfomas mistos difusos (L.M.D.), embora esta posição não seja aceita por todos.

Dentro do grupo dos linfomas histiocíticos tem-se procurado definir alguns fatores que alteram o prognóstico<sup>3,4</sup>, os quais consideraremos mais à frente.

À época do início deste estudo vários eram os esquemas que incluíam adblastina. Optamos por utilizar o CHOP-BLEO, conforme idealizado no Hospital M.D. Anderson, Houston<sup>5</sup>, com algumas modificações necessárias à nossa realidade.

O objetivo deste trabalho é avaliar a experiência do uso do esquema CHOP-BLEO, no tratamento dos linfomas não-Hodgkin "agressivos", nos serviços de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e do Centro de Quimioterapia Antitumoral e Imunoterapia do Hospital Belo Horizonte. A equipe médica e os procedimentos utilizados são os mesmos em ambos os serviços.

#### Material e métodos

##### Pacientes

No período de agosto de 1977 a dezembro de 1984 foram admitidos nos dois serviços acima referidos 150 pacientes com linfomas agressivos e tratados com CHOP-BLEO. Destes, excluímos quatro casos com histopatologia duvidosa. Os três casos de linfomas histiocíticos nodulares foram agrupados, para efeito de análise, com os casos de linfomas histiocíticos difusos. Grande número de lâminas foram revistas por um se-

<sup>1</sup> Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia e Centro de Quimioterapia Antitumoral e Imunoterapia do Hospital Belo Horizonte

<sup>2</sup> Departamento de Estatística/UFMG. Trabalho realizado com apoio do Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas de Minas Gerais. Trabalho apresentado no 5º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: <sup>3</sup> Av. Antonio Carlos 1694. Belo Horizonte, MG. CEP 31210

gundo patologista para confirmação diagnóstica e uniformidade de classificação. É importante salientar que no período do estudo todos os pacientes de linfoma agressivo foram submetidos ao CHOP-BLEO, com exceção de alguns casos, que não podiam fazê-lo por insuficiência cardíaca congestiva, ou por serem muito idosos. Estes, naturalmente, não estão incluídos neste trabalho.

A Tabela 1 sintetiza as principais características dos pacientes estudados, discriminados por histologia.

### Características pré-tratamento

A Tabela 2 apresenta um sumário dos fatores de prognóstico considerados neste estudo. Por tratamento prévio entendemos qualquer tratamento oncológico, administrado ao paciente antes do início do CHOP-BLEO, exceto cirurgia. A rotina de estadiamento é descrita a seguir. Consideramos como presença de tumor abdominal, para efeito de prognóstico, somente aqueles maiores do que 10cm, não ressecados e com acometimento de outro órgão do aparelho digestivo. A anemia foi considerada como presente quando a taxa de hemoglobina era menor que 10g%.

### Estadiamento

Os pacientes foram estadiados de acordo com a conferência de Rye. Nossa rotina incluiu como exames prévios: hematológico, funções renal e hepática, Rx de tórax, exame cardiológico, ECG, linfografia, laparoscopia com biópsia hepática, biópsia de crista ilíaca unilateral. Em alguns pacientes estes exames não foram completados devido à gravidade do caso ou algum outro problema eventual. Radiografia do trato gastrointestinal, ossos, planigrafia do tórax, ecografia abdominal foram utilizados quando indicado. Estadiamento cirúrgico foi utilizado apenas em circunstâncias especiais.

A Tabela 3 fornece o estadiamento final dos casos.

### Tratamento

Todos os pacientes, independente de tratamento prévio, foram submetidos ao esquema denominado CHOP-BLEO, descrito no Quadro 1. Não foi feita nenhuma seleção prévia de pacientes e nenhuma avaliação prognóstica para indicação de outro esquema. As doses foram reduzidas, ou a quimioterapia protelada, quando indicado, por constatação de mielossupressão. A dose da Vincristina foi reduzida, ou a droga interrompida, quando constatada neurotoxicidade significativa.

### Seguimento

Os pacientes foram submetidos regularmente a exames clínicos e laboratoriais para avaliação das respos-

**Tabela 1** — Características dos pacientes por tipo histológico

Características	Tipo histológico			
	L.M.D.	L.H.	L.L.D.P.D.	Total
Número	21	61	64	146
Idade:				
Variação	18-78	23-77	17-78	17-78
Média	49,2	48,5	44,7	46,9
Sexo:				
Masculino	10	22	31	63
Feminino	11	39	33	83

**Tabela 2** — Síntese dos fatores de prognóstico

Fator		Histologia			
		L.M.D.	L.H.	L.L.D.P.D.	Total
Tratamento Prévio	sim	6	5	6	17
	não	15	56	58	129
Estádio	I	1	7	7	15
	II	4	10	12	26
	III	2	21	8	31
	IV	14	23	37	74
Presença de sintomas	sim	6	23	19	48
	não	15	38	45	98
Biópsia da Crista Ilíaca	neg.	10	46	49	105
	pos.	6	12	12	30
	desc.	5	3	3	11
Tumor abdominal	pres.	2	4	9	15
	aus.	19	57	55	131
Anemia	pres.	8	14	20	42
	aus.	13	47	44	104
Acometimento do Mediastino	sim	3	1	7	11
	não	18	60	57	135
Radioterapia Adjuvante	sim	6	17	15	38
	não	15	44	49	108

**Tabela 3** — Estadiamento clínico dos pacientes por tipo de linfoma discriminado por sintomatologia

Estádio	Tipo histológico							
	L.M.D.		L.H.		L.L.D.P.D.		Total	
	A	B	A	B	A	B	A	B
I	1	0	6	1	7	0	14	1
II	2	2	8	2	10	2	20	6
III	2	0	17	4	7	1	26	5
IV	10	4	7	16	21	16	38	36
<b>Total</b>	15	6	38	23	45	19	98	48

**Quadro 1** — Esquema de quimioterapia — CHOP-BLEO

Ciclofosfamida (C)	500mg/m	EV	primeiro dia
Adriamicina (H)	50mg/m	EV	primeiro dia
Vincristina (O)	1 a 2mg/m	EV	primeiro e oitavo dias
Prednisona (P)	60mg/m	VO	primeiro ao oitavo dias
Bleomicina (BLEO)	5mg/m	EV	primeiro e oitavo dias
Intervalo de 14 a 21 dias			

tas de interesse: remissão, recidiva, sobrevida e toxicidade. Consideramos como remissão completa os casos em que o exame clínico se normalizou e os exames laboratoriais não demonstravam mais doença ativa, por período mínimo de dois meses.

A constatação da remissão completa foi feita com todos os métodos disponíveis, ou seja, exame clínico e repetição de exames anteriormente alterados. Nos casos em que houve dúvidas quanto à remissão, o "status" da doença foi definido por biópsia ou, quando esta era impossível, pelo consenso do grupo.

Ào final de, no mínimo, oito ciclos ou, na maioria, um ano de quimioterapia os pacientes foram reestadiados. Nesta ocasião foram repetidos todos os exames iniciais. Em caso de dúvida o paciente era levado à laparotomia exploradora e biópsia de lesões suspeitas para constatação da remissão. Caso confirmada a remissão, todo tratamento era interrompido. Em alguns casos, principalmente estágios iniciais, foi feita radioterapia em campos localizados, na área onde havia tumor anteriormente. Constatada recidiva ou não-resposta o paciente foi submetido a outros esquemas de quimioterapia ou radioterapia, os quais não serão discutidos.

### Metodologia estatística

Para se relacionar cada fator de prognóstico com a ocorrência de remissão ou de recidiva usou-se o teste do qui-quadrado de Pearson. Para as variáveis — idade, número de ciclos e estágio — as quais têm uma ordenação natural, o teste do qui-quadrado foi modificado, conforme sugerido por Cochran<sup>6</sup>. O efeito explicativo conjunto dos fatores de risco em relação às respos-

tas: ocorrência de remissão e de recidiva foi analisado usando a técnica regressão logística.

Para análise do tempo livre de doença e do tempo de sobrevivência usou-se a construção de curvas — método de Kaplan-Meier — do início da quimioterapia até a ocorrência do evento de interesse. O método de Cox, ou seja o modelo de riscos proporcionais, foi usado para correlacionar fatores de prognósticos<sup>7</sup>.

Ao se estudarem as curvas acima referidas, deve-se atentar para o importante fato que, como à medida que o tempo passa, o número de pacientes em risco diminui, a confiabilidade nos valores da curva também diminui. Para transmitir o grau de confiabilidade na curva optamos por apresentá-la com seus desvios-padrão em cada ponto, ao invés do tempo de seguimento, que é uma medida menos confiável. Este pode, entretanto, ser lido a partir da curva.

### Resultados

A cura de qualquer tipo de câncer através de quimioterapia consiste, primeiro, na obtenção de remissão completa, depois, na manutenção deste estado por tempo indeterminado. Assim a ocorrência de remissão e o tempo livre de doença são critérios básicos na avaliação de qualquer esquema quimioterápico. Além destes o tempo total de sobrevida e a toxicidade são também importantes. Cada uma destas variáveis é estudada, separadamente, nas seções abaixo.

Tomamos como data base, para cálculo de todas as respostas acima referidas, a data de início da quimioterapia, com CHOP-BLEO.

### Remissão

Oitenta e dois pacientes (56,2%) dos que obtiveram remissão completa. Os fatores prognósticos com as respectivas proporções de remissão completa estão na Tabela 4. São significativos: Sintomas, Histologia, Estádio. Estádio.

Uma análise multivariada, via regressão logística, distingue três fatores independentes: Histologia, Sintomas e Estádio, este reagrupado para efeito desta análise em três categorias: I e II, III e IV. Estes fatores definem 18 subgrupos, os quais têm diferentes taxas esperadas de remissão, as quais estão apresentadas na Tabela 5.

Excluídos os pacientes que morreram sem obter a remissão completa, a mediana atuarial do tempo decorrido entre o início da quimioterapia e a constatação da remissão ou ocorrência de censura é de quatro meses.

### Recidiva

A Tabela 6 sintetiza a relação entre a ocorrência de recidiva e vários fatores prognósticos. Os fatores Sin-

Tabela 4 — Características pré-tratamento vs Proporção de Remissão Completa

Característica	Nº de pacientes	% Remissão completa	P	Característica	Nº de pacientes	% Remissão completa	P
<b>Idade</b>				<b>Sintomas</b>			
(17 — 37)	43	46,5	0,13	A	98	66,3	0,00
(37 — 60)	68	58,8		B	48	35,4	
60	35	62,9		<b>Biópsia da Crista Ilíaca</b>			
<b>Sexo</b>				<b>Tumor Abdominal</b>			
Masc.	83	53,0	0,38	Positiva	30	40,0	0,13
Fem.	63	60,3		Negativa	105	60,0	
<b>Histologia</b>				<b>Anemia</b>			
LMD	21	85,7	0,00	Sim	15	46,7	0,43
LH	61	60,7		Não	131	57,3	
LLDPD	64	42,2		<b>Radioterapia Adjuvante</b>			
<b>Trat. Prévio</b>				<b>Acometimento Mediastino</b>			
Sim	17	70,6	0,20	Sim	11	36,4	0,17
Não	129	54,3		Não	135	57,8	
<b>Estádio</b>							
I	15	66,7	0,01				
II	26	69,2					
III	31	74,2					
IV	74	41,9					

Tabela 5 — Porcentagem Projetada de Remissão Completa em subgrupos determinados por Estádio, Sintomas e Histologia

Estádio	Sintomas	Histologia		
		L.M.D.	L.H.	L.L.D.P.D.
I e II	A	94,7	76,7	61,5
	B	85,6	52,3	34,8
III	A	95,7	80,5	57,1
	B	88,2	58,0	40,2
IV	A	87,4	56,0	38,3
	B	69,8	29,8	17,1

tomas e Tumor abdominal estão significativamente relacionados com ocorrência de recidiva. Embora exista uma clara tendência não é significativa a associação entre recidiva e os fatores Idade e Estádio. Observe-se, ainda, a porcentagem de recidiva dos L.L.D.P.D., menor que a das outras histologias, embora a diferença, devido ao pequeno número de pacientes, não seja significativa.

### Sobrevida

Após a recidiva os pacientes foram submetidos a esquemas quimioterápicos diferentes. A sobrevida, estudada abaixo, não é, portanto, explicada apenas pelo

Tabela 6 — Características Pré-Tratamento vs Proporção de Recidiva

Característica	Nº de pacientes	% Recidiva	P	Característica	Nº de pacientes	% Recidiva	P
<b>Idade</b>				<b>Biópsia da Crista Iliaca</b>			
[17 — 37]	20	15,0	0,11	A	65	18,5	0,00
(37 — 60]	40	25,0		B	17	52,9	
60...	22	36,4					
<b>Sexo</b>				<b>Tumor Abdominal</b>			
Masc.	44	27,3	0,71	Positiva	12	16,7	0,74
Fem.	38	23,7		Negativa	63	27,0	
				Desconh.	7	28,6	
<b>Histologia</b>				<b>Anemia</b>			
L.M.D.	18	27,8	0,27	Sim	7	57,1	0,05
LH	37	32,4		Não	75	22,7	
LLDPD	27	14,8					
<b>Trat. Prévio</b>				<b>Radioterapia Adjuvante</b>			
Sim	12	25,0	0,96	Sim	21	33,3	0,35
Não	70	25,7		Não	61	23,0	
<b>Estádio</b>				<b>Acometimento Mediastino</b>			
I	10	10,0	0,16	Sim	4	50,0	0,25
II	18	22,2		Não	78	24,4	
III	23	26,1					
IV	31	32,3					

fato de os pacientes terem recebido o tratamento CHOP-BLEO.

O Gráfico 1 apresenta a curva de sobrevida para todos os pacientes. É importante ressaltar que estão incluídos mesmo os pacientes que morreram no primeiro mês. É a curva mais geral possível. A mediana de sobrevida é 29 meses. A taxa de sobrevida estimada aos cinco anos é de 35% (95% certeza;  $\pm$  11%). Excluídos os pacientes que receberam apenas um ciclo, esta taxa sobe para 49 meses, com sobrevida aos cinco anos de 42% mais ou menos 14%.

Para pesquisar a possível influência dos vários fato-

res prognósticos na sobrevida, ajustamos um modelo de regressão de Cox aos dados. Os resultados do modelo final estão na Tabela 7. As variáveis Estádio, Sintomas e Histologia não foram incluídas por estarem associadas, como visto anteriormente, à obtenção de remissão, variável presente no modelo. A exclusão das outras variáveis é devida à sua pouca associação com a sobrevida.

Para interpretar a Tabela 7 deve-se lembrar que sinal positivo, ou equivalentemente fator multiplicador maior que 1, indica aumento do risco de morte; sinal negativo, ou fator multiplicador menor que 1, indica diminui-

Gráfico 1 – Curva de sobrevida para todos os pacientes

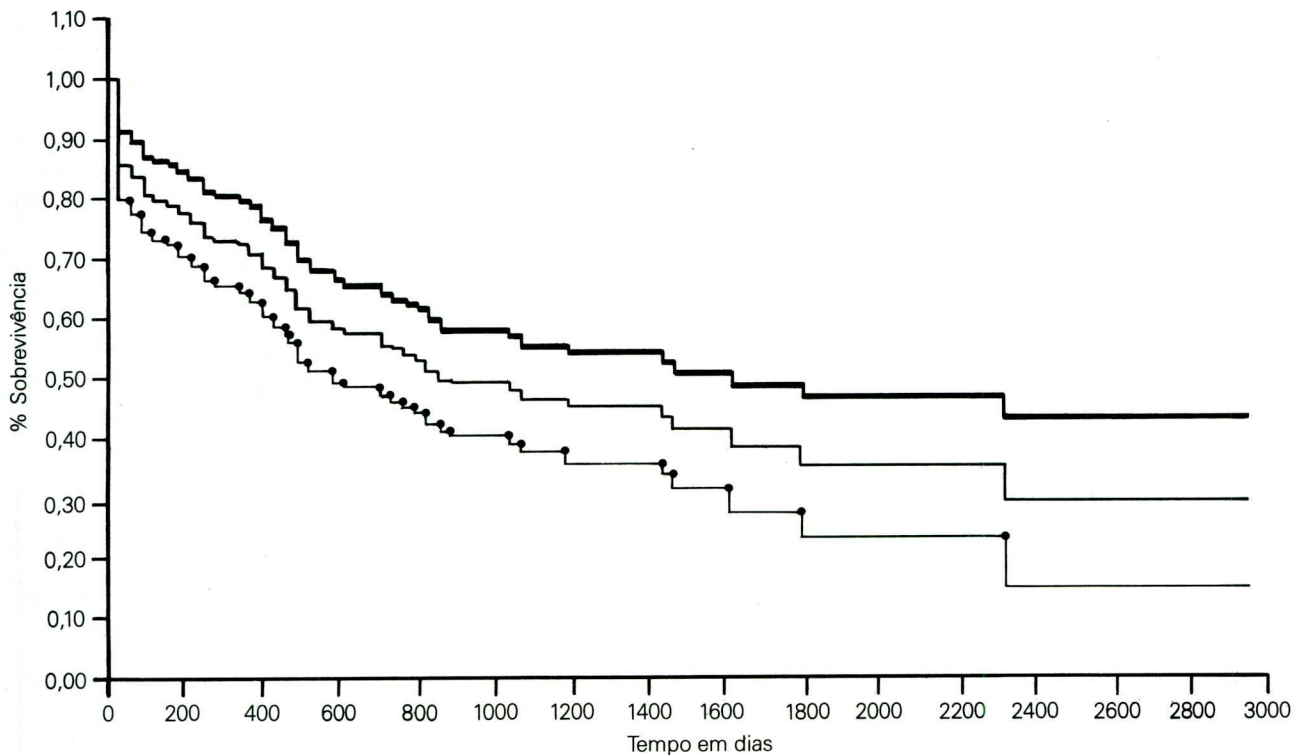


Gráfico 2 – Curva de sobrevida discriminada por remissão

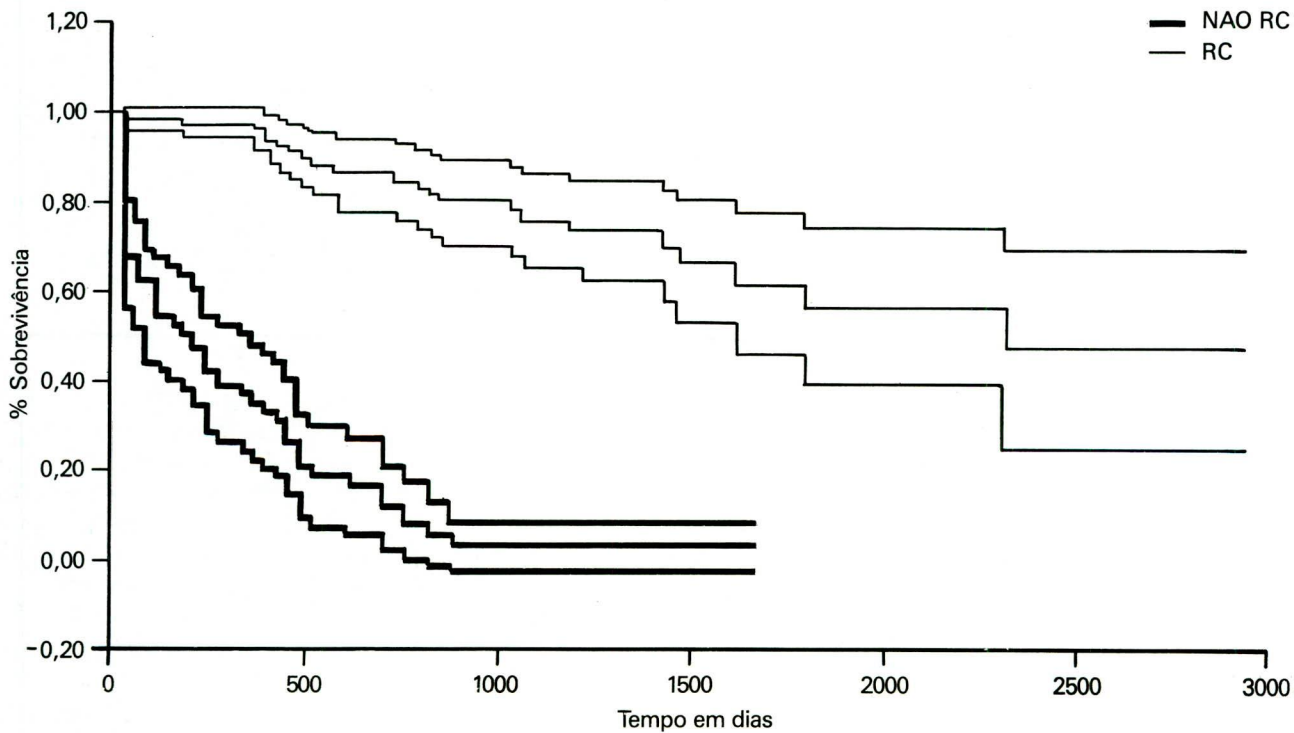


Tabela 7 — Modelo de Cox para o Risco de Morte vs Fatores Prognósticos

Variável	Coefficiente	Fator multiplicador	Desvio Padrão coeficiente	Razão t do coef.
Idade	0,018	1,019	0,008	2,384
Ciclos	- 0,068	0,935	0,031	- 2,176
Trat. Prévio	0,762	2,142	0,353	2,158
Tumor Abdom.	0,978	2,660	0,406	2,407
Remissão	- 2,444	0,087	0,346	- 7,070

ção do risco. Razão t maior que 2 ou menor que - 2 indica significância estatística ao nível aproximado de 95 %.

A remissão é um fator-síntese. Quem entra em remissão tem um prognóstico significativamente melhor. O Gráfico 2 mostra a curva de sobrevivida discriminada por remissão. Um maior número de ciclos está associado com menor risco. Isto é o esperado; os pacientes que interrompem seu tratamento precocemente são prejudicados. A presença de tumor abdominal, a existência de tratamento prévio e uma maior idade aumentam o risco de morte do paciente.

### Tempo livre de doença

Os oitenta e dois pacientes que entraram em remissão foram analisados em relação ao tempo em que permaneceram livres de doença, ou seja, da data da remissão até a constatação da recidiva, morte ou censura, ou fim do estudo. Depois de 45 meses a mediana ainda não havia sido atingida. O único fator significativamente associado com o tempo livre de doença é Sintoma: os pacientes sintomáticos têm tendência a ficar um menor tempo livre da doença.

### Toxicidade

A Tabela 8 sintetiza os efeitos tóxicos do tratamento. Observa-se o grande número de casos, onde se constatou a alopecia e vômito. A neurotoxicidade obrigou à redução da dose de vincristina. A flebite dificultou em muito a administração da quimioterapia, embora não

Tabela 8 — Tipos de Toxicidade

Tipo	Número
(2) Alopecia	79%
(4) Neurotoxicidade	49%
(1) Êmese	97%
(5) Flebite	38%
(3) Mielossupressão	61%
(6) Cardiopulmonar	4%
(7) Óbito	1%

tenham sido constatados casos de extravasamento. A mielossupressão, embora freqüente, não foi intensa. Um paciente faleceu com intoxicação grave advinda do tratamento.

### Discussão

São poucos os artigos na literatura, sobre linfomas agressivos, que incluem todos os tipos histológicos considerados neste trabalho. Oncologistas do N.C.I., usando o esquema MOPP, demonstraram que 7/15 pacientes com "Linfossarcoma" e 3/8 com "Reticulosarcoma" entraram em R.C. Houve, porém, 5 recidivas para o primeiro grupo e nenhuma para o segundo<sup>8</sup>. Isto parece ter dissuadido os Oncologistas a incluírem os L.L.D.P.D. nos protocolos de tratamento atuais. Por outro lado, a reprodutibilidade da classificação de Rappaport é muito difícil, especialmente nos casos de L.L.D.P.D. e L.M.D.<sup>9</sup>.

As características de nossos pacientes não diferem muito das obtidas em outros institutos. É de se ressaltar, entretanto, o grande número de L.L.D.P.D., o predomínio de mulheres com L.H. e o fato de que um terço dos pacientes previamente tratados são de L.M.D., perfazendo cerca de 30% dos pacientes com este tipo histológico, contra menos de 10% dos L.H. e L.L.D.P.D.

A taxa de R.C. dos nossos casos não difere muito das obtidas em outros centros que utilizaram o CHOP<sup>9, 10, 11</sup>. Três fatores independentes alteraram significativamente a taxa de remissão completa: histologia, sintomas e estadiamento. É significativamente mais difícil fazer um paciente com L.L.D.P.D. entrar em R.C., assim como os de estágio clínico IV e com sintomas sistêmicos.

Outro fato importante a salientar é o grande número de óbitos precoces, com apenas um ciclo de tratamento, nos pacientes com estágio clínico IV, o que parece refletir a gravidade dos casos.

Quanto às recidivas, a presença de sintomas sistêmicos aumentou claramente a chance de sua ocorrência. Isto denota a importância deste fator prognóstico que, além de reduzir a possibilidade de R.C., aumenta a de recidiva. Não encontramos na literatura nenhuma referência a este achado. A associação entre presença

de tumor abdominal maior que 10cm e recidiva é explicada pelo fato de que um maior volume tumoral dificulta a completa esterilização do mesmo. Além disso, a constatação da R.C. nos tumores abdominais é exatamente a que maior dificuldade apresenta. Em dois casos de recidiva abdominal os pacientes haviam sido submetidos à reestadiamento cirúrgico para constatação da remissão.

A percentagem de recidiva em torno de 30%, para os L.M.D. e L.H., se aproxima dos outros trabalhos<sup>8,9,10,11,12</sup>. Surpreendente foi a taxa de recidiva para os L.L.D.P.D. bem inferior ao esperado. Para os L.L.D.P.D., portanto, houve uma maior dificuldade em induzir a remissão e uma maior facilidade em mantê-la.

Quanto à sobrevida, é notável a importância em se alcançar a remissão completa e isto é uma constante em todos os trabalhos já realizados. Quem não entra em R.C. morre<sup>2,4,8,9,10</sup>.

A influência do número de ciclos na sobrevida está mais ligada ao número de óbitos precoces do que, propriamente, à maior eficácia de um tratamento prolongado, pois vários autores têm demonstrado a eficácia de tratamentos mais intensivos e curtos. A presença de grande tumor abdominal, entretanto, piora a sobrevida definitivamente.

Fatores de piora no prognóstico descritos, para L.H.D., como importantes em outros trabalhos: sexo masculino, infiltração de medula óssea, fígado positivo, anemia<sup>3</sup>, mediastino envolvido e idade superior a 50 anos<sup>4</sup> não influenciaram na sobrevida de nossos pacientes.

Em nosso material são importantes para piora do prognóstico final o estágio IV e presença de sintomas, fatores diretamente ligados à obtenção de remissão. O tipo histológico não influencia no prognóstico final por-

que, embora se obtenha menor R.C. nos L.L.D.P.D., há, neste grupo, menor taxa de recidiva.

Como síntese distinguimos quatro subgrupos de pacientes:

I) Neste grupo o CHOP-BLEO é eficaz, obtém-se remissão completa de longa duração. Está constituído, principalmente, de pacientes com estágio I, II ou III, assintomáticos e com patologias L.M.D. e L.H. Para estes parece não haver necessidade de uso de esquemas mais agressivos.

II) Os pacientes do segundo grupo são aqueles que, embora tendo obtido remissão completa, tiveram recidiva. Possuem algumas características favoráveis à remissão, junto com outras associadas à recidiva como idade mais avançada e presença de tumor abdominal. Provavelmente os pacientes deste grupo se beneficiariam de esquemas mais agressivos.

III) No terceiro grupo colocamos os pacientes que, embora tratados adequadamente e por tempo também adequado, não responderam ao tratamento caracterizando resistência às drogas utilizadas.

IV Finalmente, um último grupo em que ocorre óbito precoce dada a gravidade da doença e onde as condições do paciente não permitiram a administração de tratamento adequado.

As características pré-tratamento não distinguem entre si de maneira efetiva estes dois últimos subgrupos.

A toxicidade do esquema em nosso grupo foi aceitável com predomínio de vômito e alopecia. A mielossupressão não foi, de maneira geral, importante. Um paciente faleceu devido à toxicidade contrastando com 8 e 10% para os estudos análogos realizados no M.D. Anderson e N.C.I.<sup>10,12</sup>, mas de acordo com S.W.O.G.<sup>9</sup>.

Tabela 9 – Quimioterapia para linfomas agressivos

Regime/Instituição	Número Paciente	R.C. (%)	Sobrevida Longa (%)	Ref.
MOPP/C.MOPP	24	45	37	Longo (12)
BACOP (NCI)	32	46	37	Longo (12)
CHOP (SWOG)	112	58	30	Longo (12)
COMLA (Chicago)	72	40	30	Gaynor (13)
COP-BLAM (Cornell)	33	73		Longo (12)
M-BACOD (S. Farbes)	101	72	59	Longo (12)
PRO-MACE-MOPP (NCI)	79	74	65	Longo (12)
CHOP-BLEO (M.D.A.)	47	66	59	Rodriguez (14)
ACOMLA (Chicago)	14	64		Newcomer (15)
CHOP-BLEO	15	87		
CHOP-BLEO (M.D.A.)	61	73	49	Jogannath (4)
MACOP-B (Vancouver)	61	84	76	Klimo (16)
LNH-80 (Lyon)	97	87	68	Coiffier (17)



A Tabela 9 mostra os resultados da maioria dos protocolos de quimioterapia já publicados para os linfomas agressivos. É fácil notar que os esquemas mais intensivos se mostraram eficazes para provocar a remissão completa e especialmente foram capazes de causar aumento na sobrevida. É bom observar, entretanto, que, na maioria dos casos, só se estudaram linfomas histiocíticos; houve melhora no suporte clínico dos doentes neste período e houve um aumento considerável da morbidade e mortalidade com o uso de esquemas mais agressivos. Os esquemas de quimioterapia para os linfomas sofrem, atualmente, diversas modificações no sentido de torná-los mais intensivos, com maior número de drogas e menor tempo de tratamento. A tendência em se abandonar os esquemas com "CHOP" é universal. Neste trabalho, entretanto, obtivemos evidências de que devemos modificar nosso esquema quimioterápico, apenas para os pacientes dos grupos 2 e 3 acima, preferindo, neste caso, esquemas mais agressivos. Uma melhor caracterização dos pacientes destes dois grupos é continuação natural deste trabalho.

### Summary

*"Aggressive" non-Hodgkin lymphomas (146 cases) were studied in their response to Chop-Bleo therapy. There were 56.2% of complete remission in the 146 cases. Important factors in prognosis included histologic data, presence of symptoms and clinical staging of the disease. Abdominal tumors (larger than 10cm in diameter) and presence of symptoms were influent on relapses. Five-year survival was 35% and four factors were influent in this aspect: age, previous treatments, presence of abdominal tumor, and, the most influent of all, complete remission. Toxicity was low, with only one death. Results are similar to those obtained by other medical centers.*

**Uniterms:** non-Hodgkin lymphomas; chemotherapy

### Referências Bibliográficas

1. Grogan MT, Jones SE — Atlas of the immunologic, pathologic and clinical aspects of the malignant lymphomas. Tucson, University of Arizona College of Medicine, 1984.
2. Rosenberg SA — Non-Hodkins lymphomas. In: Calabresi P, et al, medical oncology; basic principles and clinical management of cancer. New York, Macmillan, 1985; 476-93.
3. Fisher RI, et al. — Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, histiocitic or undifferentiated lymphoma. Blood, 1981; 58: 45-51.
4. Jagannath S, et al. — Stage IV diffuse large-cell lymphoma: a long-term analysis. Journal of Clinical Oncology, 1985; 3: 39-47.
5. Rodriguez V, et al. — Combination chemotherapy ("Chop-Bleo") in advanced (Non-Hodgkin) malignant lymphoma. Blood, 1977; 49: 325-33.
6. Cochran WG — Statistical methods for strengthening the common quadrado tests. Biometrics, 10: 417-51.
7. Anderson S, et al. — Statistical methods for comparative studies. New York, Wiley, 1980.
8. de Vita Jr V, Hellman S — Hodgkins disease and the non-Hodgkins lymphoma. In: de Vita Jr VT e al. Cancer; principles and practice of oncology. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1982; 1926.
9. Jones ES, et al. — Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone alone or with levamisole plus BCG for malignant lymphoma: a Southwest Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology, 1985; 3: 1318-24.
10. Lee R, et al. — A 10-year update of Chop-Bleo in the treatment of diffuse large-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 1986; 4: 1455-61.
11. Herrmann R, et al. — The influence of histologic type on the lymphomas. Cancer, 1982; 49: 314-22.
12. Fisher RI, et al. — Diffuse aggressive lymphomas increased survival after alternating flexible sequences of PROMACE and MOPP chemotherapy. Ann. Int. Med., 1983; 98: 304-9.
13. Lonco DL, de Vita Jr VT — Lymphomas. In: Pinedo HM, Chabner DA. Cancer chemotherapy 1983. Amsterdam, Elsevier, 1983; 248-81.
14. Gaynor ER, et al. — Treatment of diffuse histiocytic lymphoma (DHL) With COMLA (Cyclophosphamide, Oncovin, Methotrexate, Leucovorin, Cytosine Arabinoside): a 10-Year experience in a single institution. J. Clin Oncol., 1985; 3: 1596-604.
15. Newcomer LN, et al. — Randomized study comparing doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, methotrexate with leucovorin rescue and cytarabine (ACOMLA) with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, and bleomycin (CHOP-B) in the treatment of diffuse histiocytic lymphoma. Cancer Treat. Rep., 1982; 66: 1279-84.
16. Klimo P, Connors JM — Macop-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. Ann. Int. Med., 1985; 102: 596-602.
17. Coiffier B, et al. — Intensive and sequential combination chemotherapy for aggressive malignant lymphomas (Protocol LNH-80). J. Clin. Oncol., 1986; 4: 147-53.