

DOENÇA DE HODGKIN: RESULTADOS DE TRATAMENTOS DE 61 PACIENTES

SÉRGIO LUIS FARIA¹, REGINA MACIEL MURTINHO²

Centro de Oncologia Campinas — Campinas, SP

RESUMO

A Doença de Hodgkin representa um terço dos linfomas malignos. É um dos cânceres mais curáveis hoje, com a utilização da radioterapia e quimioterapia adequadas. Estes tratamentos, apesar de oferecerem alto índice de cura, podem causar complicações importantes como esterilidade ou nova neoplasia. É responsabilidade de quem trata pacientes com Linfoma de Hodgkin obter ótimo índice de controle tumoral com baixo índice de complicações, e este objetivo não é fácil. No presente trabalho analisamos 61 casos de pacientes adultos com Doença de Hodgkin, tratados no Centro de Oncologia Campinas, de janeiro de 1978 a julho de 1985. Em relação ao estadiamento 16 eram estágio I, 21 eram II, 20 eram III e 4 eram IV. A sobrevida global foi de 92% e a sobrevida livre de doença foi de 75%, em cinco anos. O tempo médio de seguimento foi de 36 meses. Na fase de avaliação de extensão de doença, houve algumas dificuldades ligadas à nossa deficitária medicina social ainda em desenvolvimento, mas que não repercutiu no controle da neoplasia. Em dois terços dos casos, que puderam ter uma avaliação da função gonadal, não houve alteração menstrual ou azoospermia a longo prazo devidos aos tratamentos. Houve apenas um caso de segunda neoplasia, provavelmente não relacionada com os tratamentos previamente recebidos pela paciente, mas como estas complicações tumorais aparecem tardiamente é necessário maior seguimento.

UNITERMOS: Doença de Hodgkin, radioterapia, quimioterapia, complicações

INTRODUÇÃO

A Doença de Hodgkin (DH) atinge principalmente adultos jovens. É hoje um dos tumores malignos mais curáveis do ser humano. A sobrevida de cinco anos, que nos pacientes sem tratamento era menor que 10%, passou de 30—40% na década de 50 para mais de 80% hoje, após o aparecimento da megavoltagem na radioterapia e de esquemas eficientes de quimioterapia como o MOPP (mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona e prednisona)¹. Uma vez atingido este elevado índice de cura, a tendência tem sido procurar tratamentos que resultem em menos efeitos colaterais e complicações. Há hoje várias e eficientes opções de tratamento para cada estágio e situação clínica. As principais complicações, causadas pelos tratamentos da DH em adultos, têm sido alterações de função gonadal, riscos de um novo câncer e alterações hematopoiéticas importantes².

É responsabilidade de quem trata pacientes com DH obter ótimo índice de controle tumoral com baixo índice de complicações. Como a DH tem características únicas dentro da oncologia, este objetivo não é fácil. A doença é, por exemplo, sensível à radioterapia e quimioterapia, mas estes tratamentos causam agressão às gônadas, e de forma diferente aos homens e às mulheres. Outra característica é a difícil padronização de tratamento com irradiação, uma vez que qualquer região nodal pode estar comprometida e isto muda os campos da radioterapia. Há necessidade, como em nenhum outro tumor, de individualizar os tratamentos³.

É válido lembrar que por ser a radioterapia importante no tratamento da DH e, no Brasil, dois terços dos serviços de radioterapia dependerem de convênios estatais, com todas as suas dificuldades e limitações, fica mais difícil este objetivo, de controlar muito com pouca complicação, aumentando a necessidade de individua-

¹Radioterapeuta. ²Estudante de Medicina. Endereço para correspondência: ¹Rua Alberto de Salvo, 311 — Barão Geraldo. Campinas, SP. CEP 13100.

lizar. o tratamento e adaptar os fatos às dificuldades médicas de cada região. Com este espírito em mente fizemos este estudo que mostra resultados de 61 pacientes com DH tratados no Centro de Oncologia Campinas (COC).

MATERIAL E MÉTODOS

No período de janeiro de 1978 a julho de 1985 foram vistos no COC 109 pacientes com DH confirmados histologicamente. Apenas 61 são objeto deste estudo, pois foram considerados elegíveis os seguintes pacientes: sem tratamento prévio, maiores de 14 anos, cujo tratamento foi orientado pelo COC e que receberam mais de 3 ciclos de quimioterapia ou completaram pelo menos uma fase de radioterapia. A maioria dos 48 pacientes descartados desta análise já tinha sido tratada fora do COC. Eram pacientes com recidiva ou que nunca tiveram remissão completa.

O seguimento foi considerado da data do diagnóstico até à última consulta. Os tempos médio e mediano de seguimento, dos 61 casos estudados, foram de 36 e 28 meses respectivamente. Em relação ao estadiamento⁴, 16 eram estágio I, 21 eram II, 20 eram III e apenas 4 eram estágio IV. Estes quatro pacientes foram considerados estágio IV por terem doença em medula óssea (dois pacientes), em pleura e em corpo vertebral (T4). O estadiamento foi baseado no exame físico, exames laboratoriais, radiografias do tórax e muitas vezes com linfografia e laparotomia exploradora (Tabela 1). Não indicamos laparotomia exploradora nos seguintes casos: a) nos estádios I ou II de apresentação inicial no mediastino pois a positividade é baixa¹. Estes casos receberam 2 a 3 ciclos de quimioterapia (MOPP) por terem maior risco de falha; b) estádios I ou II com apresentação inguinal e/ou femoral, com linfografia negativa, onde a positividade também é baixa⁵; c) casos estadiados como IIIB e IV, cu-

jo tratamento básico é com quimioterapia. Nos casos estadiados como I ou II supradiaphragmáticos e sem comprometimento do mediastino, ou nos IIIA, houve indicação de laparotomia exploradora pois ela poderia detectar doença abdominal, alterando o estágio e conseqüentemente o tratamento. Mesmo achando que a laparotomia exploradora poderia ser útil, a decisão final de realizá-la, no nosso meio, dependeu da habilidade de quem faria a cirurgia.

A quimioterapia (QT) consistiu do esquema MOPP (Mostarda nitrogenada 6mg/m²-EV; Oncovin 1,5mg/2-EV; Procarbazina 100mg/m²/dia-VO, e a Prednisona, que muitas vezes não foi feita, com a dose de 40mg/m²/dia-VO). Pacientes que tiveram comprometimento do mediastino, alguns estadiados como IIIA, e aqueles avaliados de forma duvidosa, ou seja, que poderiam ter doença mais avançada, receberam 2 a 3 ciclos de MOPP, preferencialmente antes da radioterapia (ultimamente 2 ciclos).

Todos os pacientes receberam alguma irradiação. A radioterapia (RT) supradiaphragmática incluiu todas as regiões nodais, no clássico campo "mantle"¹, feito com cobalto, com dose total que variou de 3.600 rad a 4.400 rad calculados no eixo central, dados 900 rad a 1.000 rad por semana. A RT infradiaphragmática variou entre os seguintes campos: 1) "Y" invertido ou "spade" (Figura 1), quando o baço foi retirado cirurgicamente, ou 2) irradiação do abdômen com proteção parcial de fígado e rins, quando o baço esteve presente, com fótons de 25mV de um acelerador linear, dados 900 rad a 1.000 rad por semana, calculados no meio do diâmetro ântero-posterior do centro do campo. A pelve, em geral, não foi irradiada, exceto quando houve doença nesta região ou em linfonodos paraórticos baixos.

Os dados foram analisados com ajuda de microcomputador em programas realizados no COC. As variáveis estudadas foram idade, sexo,

TABELA 1 — Número de pacientes, por estágio, que fizeram linfografia e cirurgia, para estadiamento. Quinze pacientes não fizeram linfografia e 18 não fizeram cirurgia abdominal. O mediastino foi considerado comprometido em 29 casos

Estádio	Linfografia			Cirurgia		
	Normal	Positivo	Não fez	Normal	Positivo	Não fez
I	12	1	3	11	2	3
II	11	6	4	14	1	6
III	5	10	5	0	14	6
IV	0	1	3	1	0	3
Total	28	18	15	26	17	18

Normal: não foi encontrada neoplasia; **Positivo:** foi encontrada neoplasia; **Não fez:** o exame não foi feito.

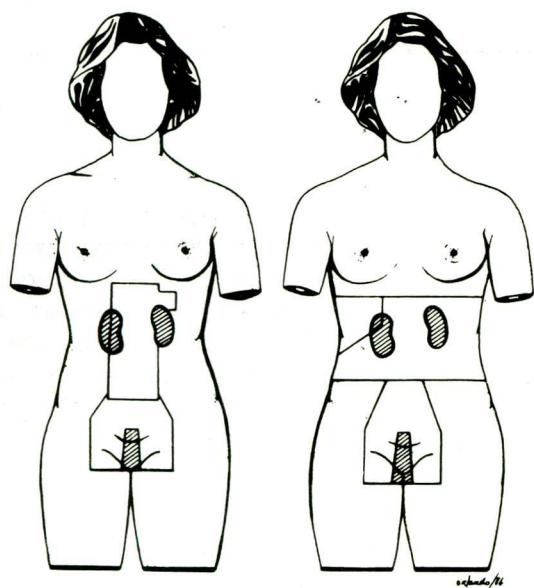


FIGURA 1 — Desenho esquemático dos campos de radiação utilizados para o tratamento da doença de Hodgkin no Centro de Oncologia Campinas.

estádio, sintomas constitucionais, exames para estadiamento, radioterapia, quimioterapia, tempo de seguimento, situação no último seguimento, recidiva, situação gonadal, Herpes Zoster e aparecimento de segunda neoplasia. As curvas de sobrevida e sobrevida livre de doença foram feitas pelo método de Kaplan-Meier⁶.

RESULTADOS

Dos 61 casos de pacientes com DH estudados, 31 eram homens e 30 mulheres. A idade média foi de 33 anos e a mediana de 28 anos, e quase metade (46%) dos pacientes tinha entre 20 e 29 anos. Sete paciente recidivaram (11%) e destes, quatro morreram pela doença. Treze pacientes (21%) tiveram Herpes Zoster, quase sempre logo após o tratamento. Em relação à presença de sintomas sistêmicos — febre, emagrecimento ou sudorese, 37 pacientes não os tiveram e 24 tiveram um, dois ou os três sintomas.

A avaliação da situação gonadal foi feita, quando possível, com espermograma nos homens, e manutenção da menstruação ou gravidez nas mulheres. Em 29, dos casos estudados, não foi possível obter informações, na maioria das vezes pela idade dos pacientes que ou não tinham atividade sexual ou não menstruavam. Dos 32 casos avaliados quanto à função gonadal, 21 a mantiveram dentro do normal e 11 tiveram disfunção da menstruação, hipo ou azoospermia diretamente ligadas ao tratamento. Um paciente do sexo masculino recebeu seis ciclos de MOPP, ficou "estéril" alguns anos e depois normalizou.

o espermograma e engravidou a mulher que teve um filho normal. Não houve nenhum caso que apresentasse um segundo câncer neste período, exceto uma paciente de 49 anos, IA, feminina, que teve carcinoma epidermóide do colo do útero, 10 meses após o tratamento com RT exclusiva. Em cinco anos, a sobrevida foi de 94% para os pacientes do estágio I, 93% para o estágio II e 90% para estádios III e IV combinados. As sobrevidas livre de doença (SLD) foram 71%, 84% e 71% respectivamente para os estádios I, II e III e IV combinados. A Tabela 2 resume os dados de sobrevida e número de recidivas por estágio.

A sobrevida global (SG) foi de 92% (Figura 2) e a SLD total foi de 75% (Figura 3).

TABELA 2 — Resumo do número de pacientes, por estágio, tempo de seguimento, sobrevida e relação entre recidivas e óbitos para cada estágio, dos 61 pacientes com DH estudados

Estádio	Nº de pacientes	Tempo mediano seguimento (meses)	SOB (%)	Nº de óbitos n.º de recidivas
I	16	44	94	1 / 2
II	21	30	93	1 / 1
III	20	25	88	2 / 2
IV	4	16	100	0 / 2

SOB = sobrevida global em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier.

Análise em abril/86

DISCUSSÃO

No Brasil, como no mundo, os linfomas malignos representam pouco menos de 5% de todos os cânceres do homem, representando na região sudeste, onde ficamos, 6,3% dos tumores do sexo masculino e 2,2% dos tumores do sexo feminino, dos quais um terço é linfoma de Hodgkin⁷. Apesar de representar um pequeno volume, dentre os tumores malignos do homem, a DH é importante por acometer adultos jovens que, com tratamentos bem conduzidos, deverão ter 80% ou mais de cura e vida normal.

Em nossa casuística tivemos um número igual de homens e mulheres, enquanto a literatura refere uma certa predominância masculina de três para um no Brasil⁷.

Os 61 pacientes estudados até o momento, mostraram o bom índice de SLD de 75%, semelhante aos relatados na literatura^{5, 8, 9}. Considerando que o seguimento médio é de 36 meses, e que 85% das recidivas ocorrem neste prazo¹, os dados são encorajadores.

A filosofia de tratamento empregada no COC para os pacientes com DH tenta se adaptar à rea-

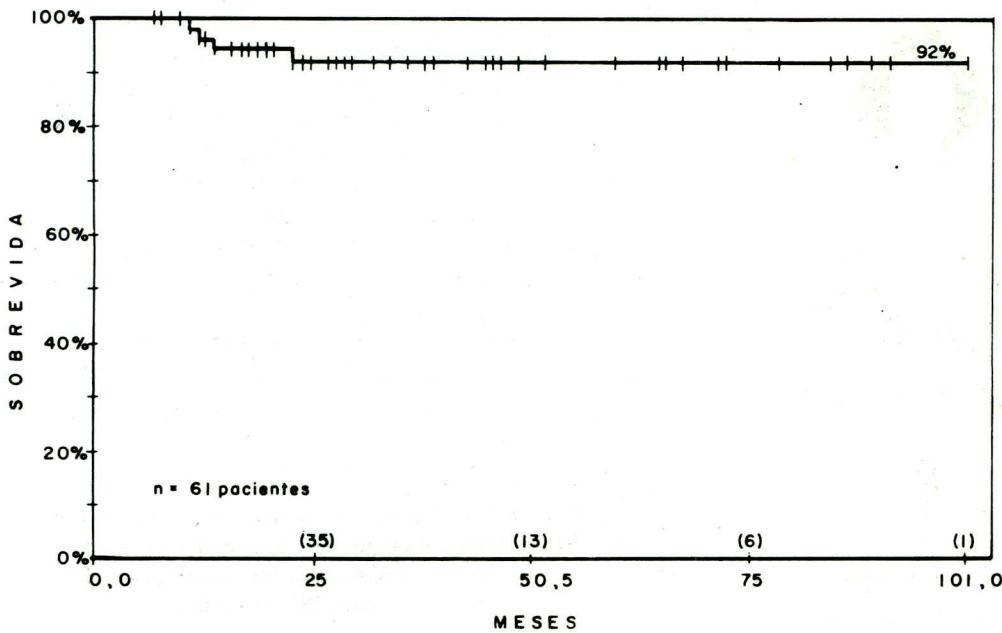
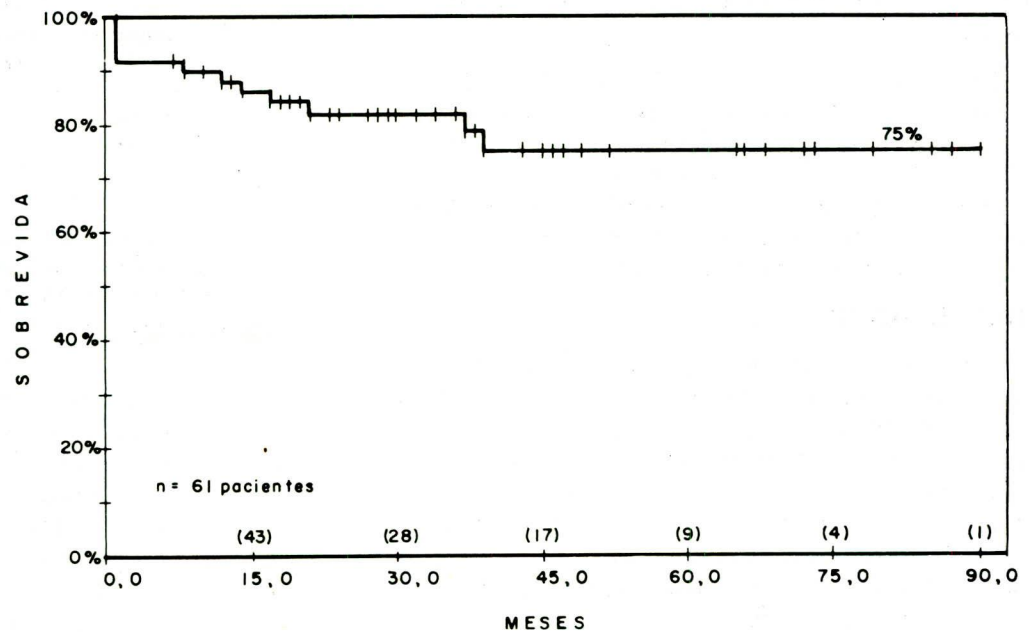


FIGURA 2 — Curva de sobrevivência global das 61 pacientes, segundo método de Kaplan-Meier⁶. Os números em parênteses representam o número de pacientes em risco no período.

FIGURA 3 — Curva de sobrevivência livre de doença, segundo método de Kaplan-Meier⁶. Os números em parênteses representam o número de pacientes em risco no período.



lidade médica na região. A DH é tratada com RT e/ou QT. O papel da cirurgia limita-se à avaliação de extensão da doença em alguns casos. A RT e a QT, particularmente o MOPP, apresentam vantagens e desvantagens.

A RT tem as vantagens de ser melhor tolerada que o MOPP¹⁰, apresentar maior índice de remissão completa e menor índice de recidiva (daí ser a RT exclusiva o principal tratamento para os tumores estadiados como I e II)⁹ e poder ser menos agressiva às gônadas, particularmente se a pelve não for irradiada, do que seis ciclos de MOPP¹¹. Tecnicamente, a irradiação da pelve é difícil. Os campos são muito colimados, o vo-

lume-alvo (linfonodos) é profundo na região ilíaca e superficial na região ínguingo-femoral e é difícil proteger as gônadas. Além disso, irradia-se considerável volume de medula óssea, o que pode diminuir a tolerância a uma QT futura. Assim, é útil não irradiar a pelve se não há mudança no índice de controle da doença. Pacientes com doença supradiaphragmática estadiados como I e II, que são a maioria, podem ser eficientemente tratados sem irradiação da pelve^{5, 9}. Mesmo pacientes estadiados como IIIA1 (envolvimento só do abdômen superior — tronco celíaco, hilos esplênico e hepático) podem ser tratados com radioterapia supra e infradiaphragmática sem irradia-

ção da pelve com alto índice de controle^{8,9}. Esta opção é importante para pacientes que têm desejo de preservar a função gonadal, uma vez que mesmo em casos de mulheres com DH operadas, cujos ovários foram deslocados e fixados fora da área irradiada, 30–50% podem ter disfunção ovariana¹¹. Tivemos duas pacientes que fizeram ooforopexia (para proteger os ovários), e apesar disso tiveram amenorréia pela RT pélvica recebida. Essa castração actínica teve importante repercussão emocional nas mesmas. Mesmo os testículos, que são de fácil proteção, recebem alguma irradiação espalhada e podem ser esterilizados com a radioterapia pélvica.

No que tange às desvantagens, podemos dizer que a RT na DH é tecnicamente difícil. Exige equipamentos adequados e técnicos experientes, deixa algumas áreas vulneráveis pela dificuldade na definição do campo de irradiação como os hilos pulmonares. Além disso, é mais difícil logisticamente para o paciente, que tem que vir ao serviço de radioterapia diariamente, cerca de 25 vezes para cada região irradiada, neste país pobre e de dimensões continentais.

A QT sistêmica tem a vantagem de cobrir as áreas em que a radioterapia pode falhar ou que não foram devidamente avaliadas durante o estadiamento. O esquema mais usado é o chamado MOPP¹, onde os pacientes têm que vir ao serviço apenas 2 vezes por ciclo ou 2 vezes cada 4 semanas. No COC, na maioria das vezes, usamos o MOP (sem a Prednisona), que parece oferecer os mesmos resultados que o MOPP^{1,2}.

Como desvantagens o MOPP é bem pior tolerado que a RT. Trabalhamos por um ano com um grupo de pacientes com DH, no sentido de lhes dar apoio emocional e ouvir suas queixas¹⁰. Nestas reuniões todos os pacientes que receberam os 2 tratamentos (RT e MOPP) se queixaram muito da quimioterapia. Na verdade, alguns até o abandonaram. Além da má tolerância o MOPP pode agredir as gônadas. Parece que 6 ciclos de MOPP esterilizam virtualmente todos os homens e causam disfunções menstruais em 50% das mulheres¹¹. A resolução ou atenuação destes inconvenientes causados pelo MOPP pode ser obtida com uma diminuição do número de ciclos ministrados. Hagemester relata a experiência do hospital M.D. Anderson, em Houston, com pacientes com DH estadiados cirurgicamente com IIIA, tratados com radioterapia e apenas 2 ciclos de MOPP a partir de 1970⁸. Os objetivos básicos do estudo foram: avaliar o nível de agressão gonadal e verificar a eficiência em controlar o tumor com apenas 2 ciclos de MOPP. A SLD e SG dos 99 pacientes tratados com 2

ciclos de MOPP e RT foram "equivalentes ou melhores do que as obtidas por outros serviços"⁸. A SG foi de 77% e a SLD de 67%. Nesse estudo a irradiação pélvica foi omitida quando não houve doença em linfonodos paraórticos baixos ou ilíacos.

Em relação à agressão gonadal, parece que 3 ciclos de MOPP são o limite de dose para esterilização definitiva dos testículos. Acima desta quantidade uma recuperação dos espermatozoides é rara ou inexistente¹¹. Estudo em 15 pacientes desse grupo, seguidos de 14 a 128 meses após o fim de terapia, revelou que 80% estão produzindo esperma e 46% dentro de um nível de normospermia¹¹. Estes dados sugerem que 2 ciclos de MOPP podem ser eficientes em controlar DH subclínica e comprometem pouco as gônadas. Quando o paciente não faz questão de manter a fertilidade esta preocupação com a função gonadal pode ser secundária. Mas, como quase metade de nossos pacientes tinha entre 20 e 30 anos ela quase sempre foi importante. Dos nossos 32 casos em que uma avaliação da função gonadal pôde ser feita, 66% (21 casos) tiveram-na preservada. Nos 11 casos que tiveram problema hormonal, houve nítida relação entre a RT pélvica e a agressão gonadal, assim como o número de ciclos de MOPP recebidos. Os pacientes que não tiveram a pelve irradiada mantiveram a função gonadal, assim como os que receberam menos de 3 ciclos de MOPP.

Tivemos um único caso de segunda neoplasia, que foi um carcinoma epidermóide do colo do útero, que aparentemente não teve relação com a quimioterapia ou o tratamento radioterápico previamente recebidos. A leucemia mielóide aguda é a complicação tardia tumoral mais comum em pacientes com DH tratados com RT e QT. Segundo Rosenberg² "as sérias complicações tardias do tratamento combinado com QT e RT, como leucemia mielóide aguda e esterilidade, fazem do uso rotineiro de QT adjuvante uma alternativa proibitiva". Esta afirmação está baseada em pacientes que receberam, em geral, 6 ciclos de QT, MOPP ou equivalente. Até o momento, 2 ciclos de MOPP não parecem impor tal preocupação, além de oferecer um bom controle tumoral⁸. Obviamente, maior seguimento é imperativo.

Finalmente, é importante não esquecer que nossa medicina social, ainda em desenvolvimento, às vezes falha na qualidade de atendimento aos pacientes. Tivemos caso de linfografia, que além de dar pouca informação ainda causou necrose na pele dos pés do paciente. Ou laparotomia exploradora sem a colocação de "clipus"

metálicos, indispensáveis para orientar a RT, ou de ooforopexia em que se deslocaram os ovários da posição anatômica normal para outra posição ainda dentro do campo da RT. Nestes casos, teria sido preferível não fazer o exame ou cirurgia.

CONCLUSÕES

1. Muitos serviços de RT no Brasil não têm as facilidades dos grandes centros, como equipamentos sofisticados e qualidade técnica, e têm dificuldades em repetir as orientações vindas dos países desenvolvidos. Uma forma de superar estas dificuldades, na DH, é individualizar o tratamento para cada paciente, com preocupação voltada na preservação da função gonadal, e na qualidade dos exames de avaliação de extensão realizados, sempre com o objetivo de curar o paciente com pouca complicação.

2. Evitar irradiar a pelve e dar apenas dois ciclos de MOPP parece proteger as gônadas e ajudar no controle da doença. O nosso índice de sobrevida geral de 92% e SLD de 75% em cinco anos assemelha-se aos publicados na literatura e são encorajadores. Maior seguimento é importante para avaliar complicações tardias como o aparecimento de leucemia mieloide.

SUMMARY

Hodgkin's disease (HD) represents 1/3 of malignant lymphomas. It's one of the most curable cancers today, after appropriate use of radio and chemotherapy. However, these treatments may cause important complications like sterility or new cancer. Thus, it is not easy to obtain good control of the disease with little complications.

This report shows the results of 61 adult patients with HD treated at Centro de Oncologia Campinas between January/1978 and July/1985. Sixteen patients were stage I, 21 stage II, 20 stage III and 4 stage IV. Overall survival was of 92% and disease free survival was of 75% in five years, with mean follow up time of 36 months. Some difficulties were found during staging procedures due to our still limited system of social medicine. Of 32/61 (52%) patients where gonadal dysfunction was investigated, 21 (66%) did not show abnormalities. Only one patient had a secondary cancer

(of the cervix), probably not related to the treatments, but further follow up is necessary, in order to obtain a better evaluation.

UNITERMS: *Hodgkin's disease, radiotherapy, chemotherapy, complications.*

AGRADECIMENTOS

O trabalho não poderia ter sido realizado sem a valiosa cooperação de toda a equipe médica do Centro de Oncologia Campinas, particularmente dos Drs. Werner R. Schlupp, Fernando Medina da Cunha, Ludmila Medina da Cunha, Honorio Chiminazzo Jr. e Juvenal A. de Oliveira Filho, a quem agradecemos. Agradecemos também ao Instituto Ludwig, na pessoa do Dr. Eduardo Franco pela ajuda na obtenção dos gráficos de sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan HS. Hodgkin's Disease, Ed. 2. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1980.
2. Rosemberg SA, Kaplan HS. The Evolution and Summary Results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1985; 11(1): 5-22.
3. Kaplan HS. Comunicação pessoal, Stanford, CA, 1980.
4. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. Report of the Committee Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
5. Fuller LM, Hagemester FB. Hodgkin's disease stage I and II management considerations and results in adults. *The Cancer Bulletin (M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston)* 1983; 35 (5): 218-223.
6. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Associat* 1958; 53: 457-481.
7. Brumini R. Câncer no Brasil — Dados Histológicos. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, 1982: 95-103.
8. Hagemester FB. Treatment options for stage III Hodgkin's disease. *The Cancer Bulletin (M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston)*. 1983; 35 (5): 224-229.
9. Hellman S, Mauch P. The role of radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 915-923.
10. Faria SL, Camargo SS. Apoio emocional a pacientes com DH. Notas sobre uma experiência. *Rev Bras Cancerol*. 1985; 31 (2): 157-160.
11. da Cunha MF, Meistrich ML, Saad MF. Impact of treatment of Hodgkin's disease on the reproductive function of adult patients. *The Cancer Bulletin (M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston)* 1983; 35 (5): 233-237.
12. Jacobs C, Portlock CS, Rosenberg SA. Prednisone in MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Br Med Journal* 1976; 2: 1469-1471.