

Artigo / Article

Linfoma de Hodgkin na infância e adolescência: 15 anos de experiência com o protocolo DH-II-90

Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: 15 years of experience with the DH-II-90 protocol

Luciana N. S. Souza¹

Paulo T. Maluf Junior²

Maria Tereza A. Almeida³

Eduardo Weltman⁴

Ana Lucia Cornacchioni³

Roberto Augusto P. Teixeira³

Vicente Odone Filho⁵

Lilian Maria Cristofani²

O desafio do tratamento do linfoma de Hodgkin na infância reside na redução da toxicidade aguda e tardia sem afetar os bons resultados terapêuticos. Crianças e adolescentes portadores de linfoma de Hodgkin recém-diagnosticado foram tratados com o protocolo institucional DH-II-90. Os objetivos deste trabalho foram: 1) avaliar as taxas de sobrevida global (SG) e livre de eventos (SLE) do protocolo DH-II-90 aplicado a portadores de LH; 2) avaliar as taxas de SG e SLE conforme estágio, idade, tumor "bulky", massa mediastinal, sintomas B, dose de radioterapia e 3) descrever os efeitos tardios. Sessenta e oito pacientes portadores de LH recém-diagnosticado, com idade entre 0 e 21 anos (idade mediana 9 anos, 20F:48M), foram tratados com quimioterapia (baixo risco: ABVD; alto risco: ABVD+MOP/COP) e radioterapia. O estadiamento foi distribuído desta forma: nove (13,2%) estágio I A; 29 (42,6%) II A; cinco (7,4%) II B; nove (13,2%) III A; dez (14,7%) III B; dois (2,9%) IV A e quatro (5,9%) IV B. A SG em dez anos foi de $96,1\% \pm 3,8$ para o grupo de baixo risco e $93,3\% \pm 4,5$ para o de alto risco ($p=0,402$). A SLE foi de $88,9\% \pm 5,2$ em dez anos para o de alto risco e $86,5\% \pm 6,3$ para o de baixo risco ($p=0,969$). A presença de massa mediastinal e doses de radioterapia maiores que 2100 cGy ($p=0,020$ e $p=0,014$, respectivamente) apresentam impacto negativo na SLE e a doença estágio I tem impacto positivo na SLE. Disfunção e carcinoma de tireoide são os efeitos tardios mais frequentes neste grupo de doentes. O protocolo DH-II-90 obteve resultados terapêuticos favoráveis, porém as taxas de complicações tardias, embora aceitáveis, demandam revisão do programa terapêutico. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(4):295-302.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin; criança; quimioterapia; radioterapia; sobrevivência.

Introdução

O linfoma de Hodgkin (LH), hoje bem reconhecido como doença maligna originada do sistema linfático e reticulo-endotelial, é uma neoplasia de bom prognóstico na população pediátrica.^{1,2} A combinação de quimio e radioterapia tem

excelentes resultados para o linfoma de Hodgkin há mais de 30 anos. No passado, não se levava em consideração a idade ou maturidade do paciente no planejamento terapêutico, que incluía doses elevadas de radioterapia (3500 a 4400 cGy) em territórios extensos. Tal estratégia levava a altos índices de cura, mas, ao longo do tempo, sequelas como inibição do

¹Médica oncologista pediatra do Hospital Martagão Gesteira – Salvador-BA.

²Professor(a) Livre-docente pelo Depto. de Pediatria da FMUSP e médico(a) assistente do Serviço de Oncologia do Instituto da Criança, São Paulo-SP.

³Médica assistente do Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto da Criança – São Paulo-SP.

⁴Professor Associado do Depto. de Radiologia e Radioterapia da FMUSP – São Paulo-SP.

⁵Professor Titular do Depto. de Pediatria da FMUSP – São Paulo-SP.

Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-SP.

Correspondência: Lilian Maria Cristofani

Rua Lisboa 104, ap.32b

05413-000 – Pinheiros – São Paulo-SP – Brasil

E-mail: lilian.cristofani@icr.usp.br ou liliancristofani@uol.com.br

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000085

crescimento do tecido irradiado e segundas neoplasias exigiram a proposição de reduções de doses e campos, porém com segurança quanto à manutenção das boas taxas de cura. Hoje, alguns programas tentam eliminar a radioterapia do tratamento de crianças, aumentando a agressividade dos esquemas quimioterápicos, principalmente para pacientes com doença localizada. Para pacientes com doença avançada, esta abordagem parece ser insuficiente.¹

Em 1990, elaboramos um protocolo com redução das doses de quimio e radioterapia na tentativa de diminuir seus principais efeitos tóxicos, mas seguindo os preceitos do tratamento do LH pediátrico vigente: terapia combinada e adaptada ao grupo de risco. Aqui apresentamos o resultado de nossa experiência. Os objetivos deste estudo são: 1) Avaliar a probabilidade de sobrevida global e livre de eventos de crianças com LH tratadas com o protocolo institucional DH-II-90; 2) Identificar fatores clínicos e terapêuticos que tenham impacto na sobrevida livre de eventos deste grupo de pacientes.

Casuística e Método

De janeiro/1990 a dezembro/2005, 68 crianças e adolescentes portadores de LH sem tratamento prévio foram tratados com o protocolo DH-II-90, constituído de quimioterapia e radioterapia combinadas e adaptadas ao grupo de risco, com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Todos os pacientes tinham confirmação anatomopatológica do diagnóstico. A avaliação de extensão da doença incluiu tomografia computadorizada, radiografia simples de tórax, ultrassonografia cervical e abdominal, biópsia de medula óssea (1) e mielograma (2), cintilografia com gálio, VHS.

Esquema terapêutico: os pacientes com estádios I A e II A (baixo risco) receberam três ciclos de ABVD (adriamicina 25 mg/m²/dose, dias 1 e 15, bleomicina 10 mg/m²/dose, dias 1 e 15, vinblastina 6 mg/m²/dose, dias 1 e 15, dacarbazina 250 mg/m²/dose, dias 1 e 15) e radioterapia em campo envolvido nas doses 1800 a 2100 cGy. Em apresentações mediastinais irradiou-se o andar infradiafragmático até a bifurcação da aorta e incluiu-se o baço. Os estádios IIIA, IVA e todos os portadores de sintomas B (alto risco) receberam três ciclos de ABVD, além de três ciclos de MOP (onocloramin 5 mg/m²/dose, dias 1 e 8, vincristina 1,5 mg/m²/dose, dias 1 e 8 e prednisona 40 mg/m²/dia por 14 dias), posteriormente substituído por COP, no qual o onocloramin foi trocado por ciclofosfamida 600 mg/m²/dose, pela falta da primeira substância no mercado. A radioterapia no estádio III A foi semelhante àquela aplicada aos estádios I e II A. Nos estádios IV e subgrupos B, a radioterapia foi estendida, envolvendo os campos supra e infradiafragmáticos, com proteção ovariana quando necessário.

Para a análise descritiva foram calculados média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo para as variáveis contínuas (idade e dose radioterapia). Para as variáveis não contínuas

(sexo, doença *bulky*, massa mediastinal, sintomas B, histologia, estadiamento, dose radioterapia maior ou menor que 2100 cGy, falha indutória, recaída, óbito, segunda neoplasia) foram calculadas frequências e percentuais. As curvas de sobrevida foram construídas a partir do método de Kaplan-Meier e separadas por estadiamento (alto risco e baixo risco). As curvas foram comparadas de acordo com estadiamento, faixa etária, presença de doença *bulky*, massa mediastinal, radioterapia (campo envolvido e campo estendido), dosagem de radioterapia (<2100 e >2100 cGy) e sintomas B (sim e não). Para verificar a relação de idade, presença de doença *bulky*, massa mediastinal, radioterapia (campo envolvido e campo estendido), dosagem de radioterapia (<2100 e >2100 cGy), presença de sintomas B (sim e não) no tempo de sobrevida livre de eventos foi utilizada a regressão de Cox. Foi utilizado um nível de significância de 5% (p valor < 0,05).

Definições

- *Sobrevida livre de eventos (SLE)*: calculada a partir da data do diagnóstico até a data do evento, ou até a data da última consulta, ou até a data de 30 de junho de 2008.
- *Sobrevida global (SG)*: foi considerado o intervalo entre o diagnóstico e a data do óbito.
- *Eventos*: óbito por qualquer causa, falha indutória, recaídas e segunda neoplasia.
- *Remissão completa*: aquele paciente sem evidência clínica ou radiológica de DH.
- *Doença progressiva*: aumento de 25% ou mais no tamanho de, pelo menos, uma lesão mensurável ou aparecimento de nova lesão ou recorrência dos sintomas B.
- *Falha indutória*: resposta parcial ou doença progressiva ao final do tratamento quimioterápico ou radioterápico.
- *Doença "bulky"*: linfonodo ou conglomerado de linfonodos com diâmetro maior que 10 cm ou massas mediastinais com tamanhos maiores que 1/3 do diâmetro torácico ao nível das vértebras torácicas 5,6.

Resultados

Dos 68 pacientes incluídos, 20 eram do sexo feminino e 48 do masculino. A mediana de idade foi de 9 anos, variando de 2 a 21 anos. A cadeia ganglionar mais acometida foi a cervical (86,8%), seguida das cadeias supraclavicular (48,5%), mediastinal (39,7%), infradiafragmáticas (33,8%), as axilares (14,7%) e inguinais (10,3%). O número de cadeias linfonodais acometidas foi menor que três em 63,2% e acima de seis em 11,7% dos casos.

Vinte e sete (41,5%) pacientes apresentavam tumores volumosos, classificados como doença *bulky*, sendo 11 (18%) mediastinal e 16 (23,5%) cervical. O estadiamento foi distribuído desta forma: nove (13,2%) estádio IA; 29 (42,6%) II A; cinco (7,4%) II B; nove (13,2%) III A; dez (14,7%) III B; dois (2,9%) IV A e quatro (5,9%) IV B. A avaliação histológica revelou 62 pacientes (91,2%) com LH clássico e quatro (5,9%)

com LH nodular de predominância linfocitária. Dois pacientes (2,9%) apresentavam diagnóstico de LH com a presença das células de HRS, porém não foi possível sua classificação. Entre os casos de LH clássico, 39 (57,4%) foram classificados como celularidade mista, 18 (26,5%) como esclerose nodular e cinco (7,4%) como depleção linfocitária. Não foram registrados casos de LH clássico rico em linfócitos. A Tabela 1 resume as principais características desta população.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com linfoma de Hodgkin tratados com o protocolo DH-II-90

| Variável | Total (%) |
|---|------------|
| Faixa etária | |
| <5 anos | 16 (23,5%) |
| De 6 a 10 anos | 26 (38,2%) |
| De 11 a 15 anos | 22 (32,4%) |
| 16 e mais anos | 4 (5,9%) |
| Histologia | |
| Celularidade mista | 39 (57,3%) |
| Esclerose nodular | 18 (26,5%) |
| Depleção linfocitária | 5 (7,4%) |
| Predominância linfocitária | 4 (5,9%) |
| Não classificado | 2 (2,9%) |
| Estadiamento | |
| IA | 9 (13,2%) |
| IIA | 29 (42,6%) |
| IIB | 5 (7,4%) |
| IIIA | 9 (13,2%) |
| IIIB | 10 (14,8%) |
| IVA | 2 (2,9%) |
| IVB | 4 (5,9%) |
| Classificação de risco | |
| Baixo risco | 38 (55,9%) |
| Alto risco | 30 (44,1%) |
| RDT | |
| Campo envolvido | 28 (41,2%) |
| Campo estendido | 40 (58,8%) |
| Dose total de RDT - faixa (em cGy) | |
| Menos de 2100 | 24 (35,3%) |
| Mais de 2100 | 44 (64,7%) |

Fonte: HC-FMUSP. Dados colhidos nos prontuários dos pacientes tratados entre 1990 e 2005

Quanto ao tratamento quimioterápico, todos os pacientes receberam três ciclos de ABVD. Os pacientes de alto risco receberam quimioterapia complementar prevista no protocolo, sendo que, em 18 pacientes (60%), foi administrado MOP, e em 12 pacientes (40%), COP. Quanto à radioterapia, 28 pacientes (41,2%) receberam irradiação em campo envolvido e 40 (58,8%) em campo estendido, sendo a média da dose total utilizada de 2736cGy, com 64,7% utilizando doses maiores que 2100cGy.

Quarenta e um pacientes (61,2%) não apresentaram qualquer tipo de intercorrência aguda referente ao tratamento quimioterápico. Em 23 casos (33,8%) houve quadro infeccioso de fácil controle. Não houve toxicidade aguda fatal relacionada ao tratamento. O tempo de seguimento fora de terapia

variou entre 22 e 207 meses, com uma média de 109,5 meses.

Remissão completa

A taxa de remissão completa após a quimioterapia prevista pelo protocolo foi de 94,1% (64/68) para todo o grupo. Para os pacientes de baixo risco, os quais receberam três ciclos de ABVD, a taxa de remissão completa foi de 97,3% (37/38), e para aqueles de alto risco, os quais receberam mais três ciclos de MOP ou COP, foi de 90% (27/30). Quatro pacientes (5,9%) apresentaram falha indutória, todos maiores de 5 anos, três foram resgatados com tratamentos alternativos e um faleceu da doença.

Sobrevida livre de eventos e sobrevida global

A probabilidade de sobrevida livre de eventos em cinco anos foi de $92,1\% \pm 4,4$ para os pacientes de baixo risco versus $86,5\% \pm 6,3$ para os pacientes de alto risco (Figura 1); porém, as curvas são semelhantes em dez anos ($88,9\% \pm 5,2$ versus $86,5\% \pm 6,3$) e esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,969$).

A Tabela 2 mostra que também não foram estatisticamente diferentes as probabilidades de SLE quando comparadas por faixa etária ($p:0,577$) (Figura 1), doença *bulky* ($p=0,341$) ou por radioterapia campo envolvido versus campo estendido ($p=0,733$), respectivamente. A probabilidade de SLE foi melhor para aqueles pacientes sem sintomas B nos primeiros cinco anos após o tratamento ($91,8\% \pm 3,9$ versus $84,2\% \pm 8,4$ respectivamente, $p=0,014$), porém as curvas se aproximam após dez anos de observação ($89,2\% \pm 4,6$ versus $84,2\% \pm 8,4$).

Diferença maior foi observada quando foram comparadas a presença ou ausência de massa mediastinal e a dose de radioterapia utilizada (maior ou menor que 2100 cGy). Pacientes com massa mediastinal apresentam SLE de $75,0 \pm 12,5$ e $65,6\% \pm 14,0$, e pacientes sem massa mediastinal apresentam SLE de $92,8 \pm 3,4$ e $92,8\% \pm 3,4$, respectivamente em cinco e dez anos ($p=0,020$).

Tabela 2. Probabilidade de sobrevida livre de eventos em 10 anos para crianças e adolescentes portadores de LH, conforme características clínicas e quantidade de radioterapia aplicada

| | % SLE 10 anos | P |
|-----------------------|---------------|-------|
| Idade < 5 | 90,0%±9,8 | 0,577 |
| >6 e < 10 | 84,6%±7,1 | |
| >10 anos | 82,9%±7,9 | |
| "Bulky" sim | 89,7%±4,8 | 0,341 |
| "Bulky" não | 76,9%±9,6 | |
| RDT campos envolvidos | 89,1%±5,9 | 0,733 |
| RDT campos estendidos | 83,0%±6,5 | |
| Sintomas B presentes | 89,2%±4,6 | 0,710 |
| Sintomas B ausentes | 84,2%±8,4 | |
| Com massa mediastinal | 65,6%±14,0 | 0,020 |
| Sem massa mediastinal | 92,8%±3,4 | |
| RDT < 2100 cGy | 100% | 0,014 |
| RDT > 2100 cGy | 81,0%±6,1 | |

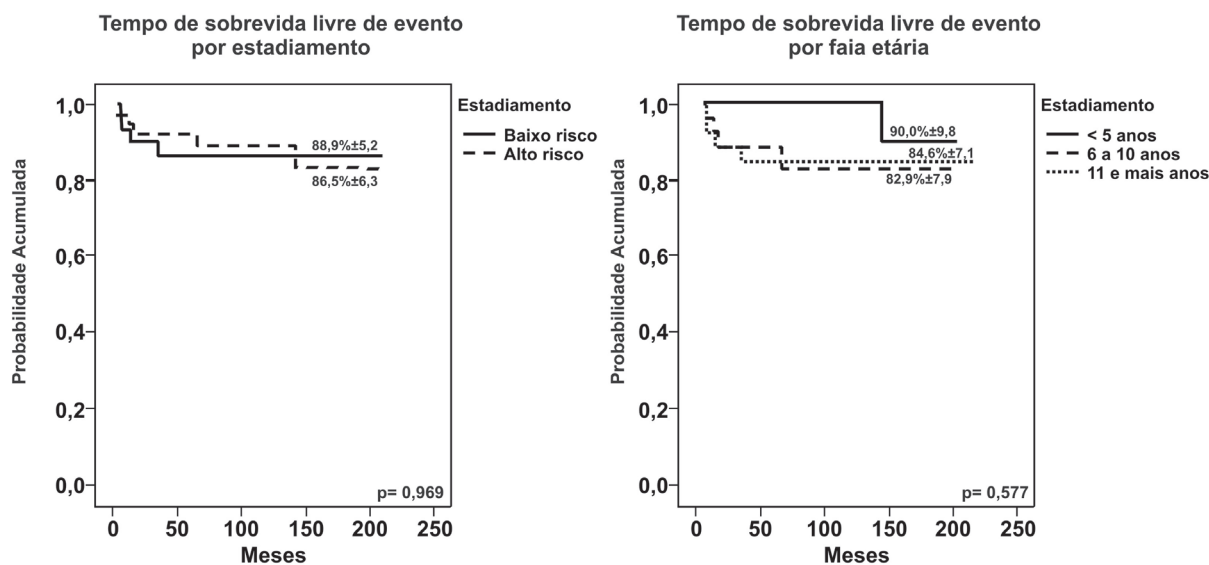


Figura 1. Curvas de estimativa de sobrevida livre de eventos para pacientes com linfoma de Hodgkin por estadiamento e por faixa etária pelo método de Kaplan-Meier

Pacientes que receberam radioterapia com baixas doses tiveram 100% de SLE e aqueles que receberam doses maiores que 2100 cGy tiveram 84,0% ± 5,5 e 81,0% ± 6,1 de SLE respectivamente em cinco e dez anos (p= 0,014).

Houve três recaídas (4,4%), um paciente de baixo risco e dois de alto risco. O caso de recaída do grupo de baixo risco (variante histológica esclerose nodular) foi submetido a várias tentativas de terapia de resgate, incluindo transplante autólogo e outro alogênico de medula óssea, porém faleceu por complicações deste último. Os outros dois casos, do grupo de alto risco, entraram em remissão após quimioterapia alternativa, porém ambos apresentam descrições de efeitos tardios do tratamento: alteração estrutural da glândula tireóide e espermograma alterado. Houve, portanto, três óbitos (4,4%), dois por doença refratária e um por complicações de transplante alogênico de medula óssea.

A sobrevida global foi de 96,1% ± 3,8 para o grupo de baixo risco e 93,3% ± 4,5 para o de alto risco em dez anos (Figura 2) (p=0,402).

Ainda sobre os eventos ocorridos, entre os pacientes sobreviventes, observou-se que 35/65 (53,8%) apresentavam algum tipo de toxicidade tardia. Dentre eles, 15 (42,9%) apresentaram alguma disfunção da glândula tireoide (seis com disfunção funcional, quatro com hipotireoidismo e quatro com hipertireoidismo), nove (25,7%) com nódulos benignos e dois (2,9%) com carcinoma de tireoide, estes com radioterapia local prévia aos 5 e 8 anos de idade, com doses maiores que 2100 cGy.

Foi realizada, ainda, a análise de sobrevida para os pacientes de alto risco comparando-se o uso de MOP e COP, porém não houve diferença significativa para SG (p= 0,821), e SLE (94,1% e 75%, respectivamente, p=0,135).

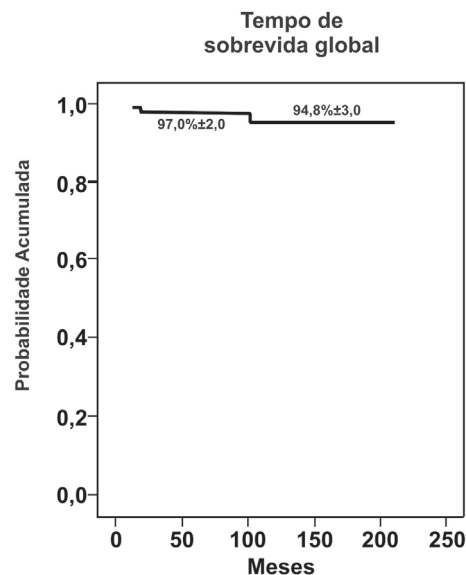


Figura 2. Curva de estimativa de sobrevida global para todo o grupo de pacientes com linfoma de Hodgkin pelo método de Kaplan-Meier

Na análise multivariada para determinar um conjunto de fatores que causam maior impacto na ocorrência de falha indutória, recidiva, óbito ou segunda neoplasia, nenhuma variável foi selecionada.

Discussão

O protocolo DH-II-90 propunha uma redução na intensidade da quimioterapia e radioterapia e todos os pacientes conseguiram receber todo o programa preconizado, com baixa toxicidade aguda.

Chama atenção em nossa casuística a predominância da doença em menores de 10 anos, o que não é comum para outros autores.^{2,3}

Quanto à variação histológica, observou-se um predomínio do subtipo celularidade mista (57,4%), compatível com os padrões de países em desenvolvimento, embora no Brasil os dados sejam controversos.^{3,4,5}

Neste estudo, a taxa de remissão completa após a quimioterapia prevista pelo protocolo foi de 94,1%. Observou-se uma probabilidade de sobrevida global de $97,0\% \pm 2,0$ e $94,9\% \pm 3,0$, e sobrevida livre de eventos de $89,7\% \pm 3,7$ e $87,9\% \pm 4,0$ respectivamente em cinco anos e dez anos, para todo o grupo de pacientes. Estes resultados são semelhantes aos descritos na literatura.⁶⁻⁹ As probabilidades de SG e SLE não foram estatisticamente distintas quando separadas por estadiamento de baixo ou alto risco ($p=0,402$ e $0,969$, respectivamente). Talvez isto tenha ocorrido devido ao tamanho da amostra, além de haver ocorrido pequenas variações de dose e campo no tratamento dose de radioterapia, não tendo sido adequadamente uniformizada, o que pode ter interferido na avaliação da SLE.

Recentemente, vários protocolos de tratamento também têm tentado reproduzir os excelentes resultados atingidos com o tratamento combinado, porém reduzindo o número de ciclos de quimioterapia e a dose e campo da radioterapia.

O grupo do Istituto Nazionale Tumori¹⁰ relatou resultados a longo prazo equivalentes ao passado, com um estudo randomizado com quatro ciclos de ABVD e radioterapia em campo envolvido de 3000-4000 cGy e comparando-se com ABVD e radioterapia em campo estendido. As probabilidades de sobrevida livre de doença e global foram de 93% e 96% para os pacientes que foram submetidos à radioterapia em campo estendido e 94% e 94% para campo envolvido, respectivamente. Com a exceção da toxicidade pulmonar, a combinação ABVD pareceu apresentar menor toxicidade do que os regimes clássicos com alquilantes – mostarda nitrogenada e procarbazona.

Também o German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHLSG) reportou o estudo H10, em que randomizava pacientes com linfoma de Hodgkin de estadiamento precoce para receberem dois ou quatro ciclos de ABVD, com uma segunda randomização na radioterapia em campo envolvido de 3000 ou 2000 cGy, resultando em uma sobrevida semelhante entre os grupos, porém com maior toxicidade entre os pacientes que faziam maior número de ciclos de quimioterapia e maior quantidade de radioterapia* apud Strauss.¹¹

Donaldson *et al.* testaram a combinação de vincristina, doxorubicina, metotrexate e prednisona (VAMP) para tratar crianças e adolescentes com LH.¹² Após quatro ciclos da combinação e radioterapia em campo envolvido em baixas doses (1500 cGy para aqueles com resposta completa e 2500 cGy para aqueles com resposta parcial), os resultados foram eficazes para o grupo de estadiamento precoce de baixo risco, com probabilidade de SG e SLE de

99% e 93% respectivamente. A vantagem deste protocolo foi evitar o uso de agentes alquilantes, bleomicina, etoposido e radioterapia em altas doses ou em campo estendido.

Para os pacientes de alto risco, o DH-II-90 acrescentou três ciclos de MOP, posteriormente trocado para três ciclos de COP, devido à falta de oncocloramin no mercado. A avaliação das curvas de probabilidade de SG e SLE, quando separadas por COP e MOP, não foram estatisticamente diferentes ($p=0,821$ e $p=0,135$, respectivamente). Apesar de não haver diferença significativa, a probabilidade de SLE foi pior quando utilizado COP como quimioterapia complementar (75% versus 94,4%), com duas falhas indutórias e uma recaída no grupo que utilizou COP e apenas uma falha indutória para o grupo que usou MOP. Em cada grupo houve um óbito por doença refratária. O uso de COP com prednisona para o tratamento da DH ainda não foi descrito até o presente. Hudson *et al.* avaliaram o uso de COP com procarbazona em associação com VAMP para pacientes de alto risco, porém com resultados insatisfatórios.⁶

Um outro esquema testado por Friedman *et al.*¹³ foi o uso de VEPA (vimblastina, etoposido, prednisona e doxorubicina) em combinação com radioterapia em campo envolvido para pacientes com doença avançada (estadiamento III ou IV) e aqueles com fatores de risco desfavoráveis com tumores bulky. A probabilidade de SG e SLE em cinco anos foi de 81,9% e 67,8% respectivamente, porém com índices ainda mais baixos para os pacientes com doença avançada.

O estudo de Kelly *et al.* investigou se a resposta ao tratamento poderia ser melhorada com o uso de quimioterapia intensa com quatro ciclos de BEACOPP (bleomicina, etoposido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona). Aqueles com resposta rápida deveriam receber um tratamento de consolidação com mais quatro ciclos de COPP/ABV no sexo feminino e ABVD em meninos, para tentar reduzir efeitos tardios sobre a fertilidade no sexo masculino. O estudo tem seguimento muito curto, mas relata que 72% dos pacientes apresentaram resposta rápida e apenas um apresentou recaída em seis meses de seguimento. O uso do BEACOPP causa efeitos tóxicos agudos sobre a medula óssea e, além disso, há também maior toxicidade tardia, com risco de leucemia secundária, infertilidade e toxicidade cardíaca e pulmonar.¹⁴

O tratamento do LH de estadiamento avançado continua em discussão, sendo o ABVD associado ou não ao MOPP ainda utilizado em muitos países.¹⁵

O DH-II-90 preconiza o uso de radioterapia em campo envolvido e em doses baixas para os pacientes de baixo estadiamento, e, para aqueles de estadiamento IV ou B, radioterapia estendida. A probabilidade de sobrevida livre de eventos foi estatisticamente maior com o uso de baixas doses de radioterapia (Tabela 2, $p=0,014$), como já relatado na literatura por outros grupos.¹⁶ Também foi significativamente maior a probabilidade de SLE na ausência de massa mediastinal (Tabela 2, $p=0,020$), provavelmente por se tratar de

menor campo irradiado, visto que nas apresentações mediastinais irradia-se o andar infradiafragmático até a bifurcação da aorta, além de provável uso de maior dose de radioterapia.

O estudo do grupo Pierre-et-Marie-Curie¹⁷ mostrou que é possível substituir a irradiação clássica em manto por campos mais limitados aos locais anteriormente envolvidos pela doença – irradiação em campo envolvido, confiando que a quimioterapia irá tratar adequadamente doença microscópica de áreas não envolvidas macroscopicamente. Estes achados foram posteriormente confirmados por outros autores,^{10,18,19} sendo a modalidade combinada de quimioterapia mais radioterapia em campo envolvido o tratamento padrão ouro para LH de baixo risco, mesmo para aqueles com fatores de risco desfavoráveis.

Alguns grupos^{20,21} passaram a defender o uso de quimioterapia isolada para o tratamento de DH, principalmente para pacientes com doença localizada, argumentando que: 1) o tratamento com esta modalidade pura pode ser utilizado em países em desenvolvimento, onde não há equipamentos e pessoal capacitado para uma irradiação adequada; 2) o estadiamento cirúrgico ou clínico preciso não seria essencial; 3) complicações tardias de crescimento ou segunda neoplasia associadas à radioterapia poderiam ser evitadas. Por outro lado, as desvantagens são a exposição a altas doses de agentes alquilantes e a morbidade relacionada à mielossupressão, infertilidade e leucemia secundária.¹⁰ A avaliação de protocolos de tratamento de DH com quimioterapia isolada tem sido difícil, pois a maioria dos relatos descritos é de estudos de coorte, não randomizados, com número limitado de pacientes, amostras não controladas adequadamente, além de muitas vezes excluir aqueles com fatores de risco desfavoráveis.^{9,22} Esta conduta não parece ser apropriada para casos de doença *bulky*, além de que há pouca avaliação de toxicidade a longo prazo destes protocolos e, em casos de recaída, a criança receberia ainda mais drogas e radioterapia, culminando em um aumento de toxicidade.²³

Um estudo realizado na Índia por Laskar *et al.*⁸ confirmou a necessidade do uso de radioterapia como tratamento de consolidação para DH. Neste trabalho, pacientes com LH eram randomizados para receber seis ciclos de ABVD isolado ou associado à radioterapia. A probabilidade de SLE e SG em oito anos de seguimento foi de 76% e 89% para o grupo que recebeu apenas quimioterapia e 88% e 100% para o grupo que recebeu tratamento combinado, respectivamente. Avaliando-se separadamente os pacientes menores que 15 anos, esta diferença era ainda maior (SLE em oito anos de 53% para o braço de quimioterapia isolada e de 97% para a modalidade combinada, $p=0,02$).

O Children's Cancer Group (CCG) também testou o uso de radioterapia como tratamento de consolidação para aqueles pacientes que atingiam remissão clínica completa após quimioterapia combinada, randomizando-os para receber radioterapia em baixas doses campo envolvido ou nenhum

outro tratamento.²⁴ Este estudo precisou ser interrompido devido ao grande número de recaídas no grupo de quimioterapia isolada. As estimativas de sobrevida global para os grupos randomizados não são diferentes devido ao sucesso de tratamento de resgate, inclusive incluindo a radioterapia.

O estudo alemão GPOH-HD-95 também avaliou a omissão de radioterapia para os pacientes que atingiram resposta completa à quimioterapia* apud Hudson *et al.*^{23,25} A probabilidade de SLE em cinco anos para pacientes de baixo risco (estadiamento IA e IIA) foi de 97% e 94% respectivamente para aqueles tratados com quimioterapia isolada e em combinação com radioterapia. Porém, pacientes com risco intermediário e alto tiveram uma probabilidade de SLE significativamente menor quando não irradiados (79% versus 91%). Novamente aqui a probabilidade de sobrevida global não foi diferente, indicando que estes pacientes podem atingir segunda remissão com tratamento de resgate.

A lógica para o uso da modalidade combinada é que, enquanto a quimioterapia cuida de doença subclínica disseminada, a radioterapia é necessária para o controle local de tumor persistente. A combinação também permite a restrição da intensidade e duração da quimioterapia e da dose e volume de irradiação e, conseqüentemente, os efeitos tardios relacionados. O benefício da radioterapia no controle da doença, portanto, ainda parece ter maior valor que os efeitos adversos potenciais, sobretudo em pacientes com doença *bulky*, de estadiamento avançado ou doença refratária.

Os efeitos adversos agudos relacionados ao tratamento foram de fácil condução. Isto sugere que este é um tratamento seguro, predominantemente ambulatorial e com baixa taxa de complicações. Os pacientes que receberam quimioterapia complementar com MOP ou COP apresentaram maior índice de internação (46,1%) quando comparados com o grupo que só usou ABVD (28,6%), mas este achado já era esperado, visto que eles estavam expostos a maior número de ciclos de quimioterapia.

Uma outra vantagem importante do ABVD foi a baixa incidência de efeitos tóxicos tardios quando comparado com regimes contendo alquilantes. O MOPP, por exemplo, induz infertilidade em quase todos os homens e em mulheres com mais de 30 anos por incluir a procarbazina. A disfunção testicular é dose dependente e também é vista em pacientes tratados com o esquema OPPA ou OPPA/COPP. Além disto, pacientes tratados com oncocloramin têm um risco de 3% de apresentar uma leucemia aguda durante toda a sua vida.²⁶ O ABVD apresenta poucos efeitos agudos e também um menor potencial de leucemogênese e infertilidade. É associado, no entanto, a alto risco de cardiomiopatia crônica e disfunção pulmonar, especialmente em crianças, porém a gravidade e a frequência destes efeitos estão relacionadas à dose cumulativa, normalmente após seis a oito ciclos, e em parte à sua associação com radioterapia. O ABVD é, portanto, aceito como padrão ouro para tratamento de LH em regimes com modalidade combinada em pacientes de baixo risco e

deve ser testado com qualquer outra nova combinação de drogas.⁷

Ao aplicar apenas três ciclos de ABVD a estes pacientes, há uma redução significativa também dos efeitos tardios relacionados ao tratamento, restringindo a dose cumulativa e, conseqüentemente, com menor toxicidade cardíaca e pulmonar. A dose cumulativa de 150 mg/m² de doxorubicina é segura, sendo doses maiores que 300 mg/m² associadas a maior incidência de insuficiência cardíaca congestiva.

O protocolo DH-II-90 não utiliza a procarbazona, o que se traduz num menor índice de toxicidade a longo prazo, principalmente relacionada à fertilidade. Além disto, apesar do uso do oncocloramin em parte dos pacientes (26,4%), posteriormente substituído por ciclofosfamida pela falta do primeiro no mercado brasileiro, não houve nenhum caso de leucemia secundária ou mielodisplasia, mesmo após longo período de seguimento (a média de seguimento entre os pacientes que receberam esta droga foi de 12,47 anos, sendo excluído um óbito após 14 meses por doença refratária). Ainda, a incidência de leucemia secundária parece também ter sido reduzida pelo abandono da esplenectomia, considerada por alguns autores como fator de risco independente.

Sequelas relacionadas à tireoide incluem hipotireoidismo, hipertireoidismo e nódulos tireoidianos benignos e malignos. Um estudo multicêntrico retrospectivo do Childhood Cancer Survival Study reportou anormalidades tireoidianas em 34% de 1.791 sobreviventes de DH.²⁷ Fatores de risco para hipotireoidismo incluem baixa idade durante o tratamento e doses altas de irradiação. Apesar disto, mais de um terço dos pacientes com alteração do TSH apresentaram melhora espontânea. Os nódulos de tireoide ocorrem mais tardiamente, com uma média de 14 anos de seguimento, sendo o risco de carcinoma 1,74 a 36,4, maior que na população em geral. No estudo do DH-II-90, 42,9% dos pacientes apresentaram alguma disfunção da glândula tireoide, com dois casos de carcinoma, ambos irradiados com doses maiores que 2100 cGy e idade menor que 10 anos.

Não houve câncer de mama secundário nesta amostra no período de observação. Entretanto, este estudo tem um tempo de seguimento médio de 10,4 anos, o que é curto para avaliação desta toxicidade, já que o risco aumenta dramaticamente a partir dos dez anos de seguimento, sendo a incidência cumulativa, na idade de 40 anos, de 12,9%.²⁸

No trabalho aqui apresentado, a média de seguimento de pacientes fora de terapia foi de 109,5 meses (9,1 anos) e, portanto, não foi possível a avaliação deste tipo de toxicidade. Se o DH-II-90 tem de fato incidência reduzida de neoplasia secundária pela redução de quimioterapia e radioterapia é uma questão a ser respondida no futuro, com maior prazo de seguimento destes pacientes.

Este continua sendo o desafio maior de quem cuida de pacientes com LH: manter as taxas de cura com mínima toxicidade. Nunca é demais lembrar que a preocupação em dar qualidade de vida para estes pacientes deve se iniciar

com a escolha do tratamento a ser aplicado, e não somente da equipe que os ampara no ambulatório de pacientes fora de terapia. A interação entre oncologistas clínicos, patologistas, radiologistas e radioterapeutas é essencial para melhor atender a esta necessidade. Em programas futuros, crianças com doença localizada e histologia tipo depleção linfocitária talvez recebam apenas tratamento cirúrgico. Crianças com doença *bulky*, particularmente aquelas com massa mediastinal, devem ser consideradas para receber intensificação do programa de quimioterapia.

Conclusões

O protocolo DH-II-90 aplicado a crianças e adolescentes com LH resultou em taxas de SG e SLE satisfatórias e com boa tolerância. Com base nestes dados, é possível afirmar que ciclos restritos de ABVD associados à radioterapia em campo envolvido em baixas doses foram suficientes para controle a longo prazo do LH em pacientes de baixo risco, com baixa morbidez inclusive tardia. Para os pacientes do grupo de alto risco, o DH-II-90 também foi eficaz, com maior toxicidade aguda e tardia. O uso de COP pareceu ser tão eficiente quanto o MOP, apesar do menor seguimento dos pacientes que usaram esta combinação. Anormalidades da tireoide foram as sequelas mais frequentes neste grupo de pacientes, com dois casos de carcinoma de tireoide, o que exige a revisão do tratamento radioterápico em estudos futuros. A presença de massa mediastinal teve impacto negativo na sobrevida livre de eventos, o que também deverá ser considerado na elaboração de estudos futuros.

Abstract

The challenge of new protocols for treatment of HL is to decrease its toxicity, without impairing results. The protocol DH-II-90 was designed to treat children and adolescents with HL. The objectives of this work were: 1) to assess the overall and event free survival of patients with newly diagnosed HL treated with the DH-II-90 protocol, 2) to assess the overall and event free survival by stage, age, presence of bulky disease, mediastinal mass, B symptoms, dose and type of radiotherapy, and 3) to describe late effects data collected from the patients' charts. Sixty eight patients with HL, from 0 to 21 years of age (median age 9 yr, 20F:48M) were treated with ABVD and involved-field radiotherapy for low risk patients, and ABVD plus MOP or COP and extended field radiotherapy for high risk patients. Stage distribution was: nine (13.2%) stage I A; 29 (42.6%) II A; five (7.4%) II B; nine (13.2%) III A; ten (14.7%) III B; two (2.9%) IV A and four (5.9%) IV B. The 10-year overall survival was 96.1% ± 3.8 for the low risk group and 93.3% ± 4.5 for the high risk group (p= 0.402). The 10-year event free survival was 88.9% ± 5.2 for high risk and 86.5% ± 6.3 for low risk patients (p= 0.969). The presence of mediastinal mass and more than 2100 cGy radiation doses had negative impact on event free survival (p= 0.020 and p= 0.014 respectively). Thyroid gland dysfunction was frequently observed, with two cases of thyroid carcinoma. The DH-II-90 protocol is effective, but the late effects presented by this group of

patients require further modifications on therapy schedule. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(4):295-302.

Key words: Hodgkin lymphoma; child; chemotherapy; radiotherapy; survival.

Referências Bibliográficas

- Hudson MM. Pediatric Hodgkin's therapy: time for a paradigm shift. *J Clin Oncol.* 2002;20(18):3755-7.
- Kung FH. Hodgkins disease in children 4 years of age or younger. *Cancer.* 1991;67(5):1428-30.
- Elgui de Oliveira D, Bacchi MM, Abreu ES, Niero-Melo L, Bacchi CE. Hodgkin disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil: characterization of clinicopathologic aspects and relationship with Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(1):25-30.
- Vassallo J, Paes RP, Soares FA, Menezes Y, Aldred V, Ribeiro KCB, Alves AC. Histological classification of 1,025 cases of Hodgkin's lymphoma from the state of São Paulo, Brazil. *São Paulo Med J.* 2005;123:134-6.
- Chabay PA, Barros MH, Hassan R, De Matteo E, Rey G, Carrico MK, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma in 2 South American series: a distinctive epidemiologic pattern and lack of association of Epstein-Barr virus with clinical outcome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(4):285-91.
- Hudson MM, Krasin M, Link MP, Donaldson SS, Billups C, Merchant TE, et al. Risk-adapted combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2004;22(22):4541-50.
- Dihel V. Advanced Hodgkin Disease: ABVD is better yet is not good enough! *J Clin Oncol.* 2003;21(4):583-5.
- Laskar S, Gupta R, Vimal S, Muckaden MA, Saikia TK, Pai SK, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol.* 2004;22(1):62-8.
- Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23(21):4634-42.
- Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2835-41.
- Straus D. Treatment of early-stage nonbulky Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:432-6.
- Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR, Link MP, Kun L, Billett AL, et al. VAMP and low-dose involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3081-7.
- Friedmann AM, Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, Kun L, Tarbell NJ, et al. Treatment of unfavorable childhood Hodgkin's disease with VEPA and low-dose, involved-field radiation. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3088-94.
- Kelly KM, Hutchinson RJ, Weiner MA, Lones MA, Perkins SL, Massey V, et al. Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: preliminary results from the Children's Cancer Group Study CCG-59704. *Ann Oncol.* 2002;13(Suppl1):107-11.
- Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19(Suppl 2):ii65-6.
- Schellong G, Pötter R, Brämwig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W, et al. High cure rates and reduced long term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: The German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *Clin Oncol.* 1999;17(12):3736-44.
- Zittoun R, Audebert A, Hoerni B, Bernadou A, Krulik M, Rojouan J, et al. Extended versus involved fields irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1985;3(2):207-14.
- Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2003;21 (19):3601-8.
- Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357(19):1916-27.
- Foltz LM, Song KW, Connors JM. Hodgkin's Lymphoma in adolescents. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2520-5.
- Diehl V, Engert A, Re D. New strategies for the treatment of advanced-stage Hodgkins lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(5):897-914.
- Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004;104(12):3483-9.
- Hudson MM, Körholz D, Donaldson SS. Pediatric Hodgkin Lymphoma. In: Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Dihel V, Weiss LM. *Hodgkin Lymphoma.* 2a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:293- 317.
- Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3765-71.
- Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkins disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr.* 2003;215(3):139-45.
- Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 1982;66(4):977-89.
- Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3227-32.
- Kenney LB, Yasul Y, Inskip PD, Hammond S, Neglia JP, Mertens AC, et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med.* 2004;141(8):590-7.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 14/1/2010
Aceito após modificações: 8/6/2010