

Linfoma de Hodgkin e gestação: série de casos e proposta de protocolo para tratamento

Hodgkins disease and pregnancy: a case series and proposal for treatment protocol

Carolina Kassab¹, Guilherme Fleury Perini², Patrícia Weinschenker Bollmann²,
Fabio Rodrigues Kerbauy², Nelson Hamerschlak²

RESUMO

O pico de incidência do linfoma de Hodgkin coincide com a idade fértil feminina, sendo atualmente a quarta neoplasia mais diagnosticada na gravidez. Entretanto, não existe consenso na literatura sobre como tratar essas pacientes, devido aos riscos da quimioterapia tanto para a gestante quanto para o feto. Relatamos três casos de gestantes acometidas por linfoma de Hodgkin e realizamos a revisão de literatura com o objetivo sugerir um protocolo de tratamento para essas pacientes.

Descritores: Doença de Hodgkin/quimioterapia; Complicações neoplásicas na gravidez/quimioterapia; Relatos de casos

ABSTRACT

The peak frequency of Hodgkin's disease converges matches with women of reproductive fertility age. Currently, this disease is the fourth more diagnosed neoplasia during pregnancy. In addition, there is no consensus in the literature on how to treat pregnant women because of the risks of chemotherapy for mothers and for fetuses. We report three cases of pregnant women with Hodgkin's disease. A review of the literature was made aiming to suggest a protocol to treat these patients.

Keywords: Hodgkin disease/drug therapy; Pregnancy complications, neoplastic/drug therapy; Case reports

INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda causa de morte em mulheres em idade reprodutiva e pode complicar aproximadamente 1 a cada 1.000 gestações⁽¹⁾. Os linfomas são a quarta neoplasia mais diagnosticada na gravidez, sendo essa associação mais comum em pacientes com linfoma de

Hodgkin (LH), devido ao pico de incidência do LH coincidir com a idade fértil feminina⁽²⁾.

Entretanto, a associação entre LH e gestação ainda é incomum. Relatos mais antigos estimaram frequência de aproximadamente 1:6.000 gestações^(2,3). Estima-se que, de todas as pacientes com LH, apenas 3,2% façam o diagnóstico durante a gravidez⁽⁴⁾. A decisão sobre tratamento nessa fase deve considerar a apresentação clínica, as interações medicamentosas com o período gestacional, e os efeitos do tratamento no feto em desenvolvimento e no recém-nascido.

O objetivo desta revisão é relatar a experiência do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) no tratamento de gestantes com LH e estabelecer um protocolo de tratamento baseado em revisão de literatura.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

ACSW, 35 anos, secundigesta. Idade gestacional na primeira consulta: 29 semanas e 5 dias. Referia "rubéola" (sic) com 12 semanas e aparecimento de gânglio cervical com 23 semanas de gestação. Apresentava como comorbidades hipotireoidismo e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF), em uso de heparina de baixo peso molecular.

Foi, então, realizada ressonância nuclear magnética, que evidenciou linfonodomegalia nas cadeias jugulares internas baixas, cervical posterior direita e supraclavicular esquerda, medindo até 2,5 cm de diâmetro. Também foram observados compressão extrínseca da veia jugular interna esquerda e conglomerado linfonodal nas cadeias para-aórtica e paratraqueal inferior direita.

¹ Centro de Hematologia de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

² Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Nelson Hamerschlak - Avenida Albert Einstein, 627/701 - Morumbi - CEP 05651-901 - São Paulo (SP), Brasil - Tel.: (11) 2151-3203 - e-mail: hamer@einstein.br

Data de submissão: 21/1/2011 - Data de aceite: 15/4/2011

Conflitos de interesse: não há nenhum tipo de conflito de interesse declarado por parte dos autores.

A biópsia do linfonodo demonstrou LH esclerose nodular (LH EN) variante sincicial, estadiamento Cotswold IIA. Optado por tratamento conservador, com corticoterapia iniciado na 32ª semana até o nascimento da criança, pois não havia situação de emergência oncológica e a mãe não quis submeter o feto aos riscos da quimioterapia. O parto foi realizado com 34 semanas, por indicação obstétrica. O recém-nascido apresentou discreta hipóxia e icterícia neonatal, Apgar 6/8; pesava 2,7 kg e media 40 cm. Evoluiu bem no berçário sem outras intercorrências e recebeu alta no 7º dia.

Foi realizado PET-CT 10 dias após o parto. O exame não modificou o estadiamento inicial. Iniciada quimioterapia conforme protocolo ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), no total de 6 ciclos. Atualmente, a paciente encontra-se em remissão completa.

Caso 2

BFS, 20 anos, primigesta. Procurou serviço médico na 31ª semana de gestação por febre e adenomegalia cervical D há 1 ano, segundo relato da paciente, porém não havia como comprovar que a doença se iniciou 1 ano atrás. Foi submetida à biópsia que demonstrou LH EN variante sincicial. O estadiamento inicial foi Cotswold II B, confirmado pela ressonância magnética. Apresentava também compressão sintomática de veia cava superior. Devido à presença de sintomas B e sendo a síndrome de veia cava superior uma emergência oncológica, foi optado por iniciar primeiro ciclo de ABVD. Foi submetida a parto com 35 semanas. O recém-nascido recebeu Apgar 8/9, pesava 2,8 kg e media 45 cm. Não teve complicações e recebeu alta no 4º dia. Completou seis ciclos de ABVD, sem intercorrências, e permaneceu em remissão completa.

Caso 3

PKGS, 29 anos, secundigesta, procurou hematologista com 36 semanas de gestação por linfonodomegalia cervical observada há poucos dias. Não apresentava sintomas B. Foi realizada ressonância magnética, que demonstrou adenomegalias cervicais e mediastinais. Optou-se pela realização de biópsia ganglionar, compatível com LH EN variante sincicial. Não foi submetida a nenhum tratamento até o parto, que

ocorreu na 38ª semana por via pélvica, com recém-nascido a termo, Apgar 9/10, peso 3,2 kg e 48 cm.

Posteriormente ao parto, foi submetida a PET-CT, compatível com estadiamento clínico IIIA e massa *bulky*, considerada como massa tumoral maior do que 7 cm, em região mediastinal. Foi, então, submetida a seis ciclos de ABVD, sem intercorrências.

No quadro 1 acha-se um resumo dos casos.

DISCUSSÃO

O LH é o linfoma mais comumente associado à gestação, pois seu pico de incidência coincide com a idade fértil feminina⁽²⁾. Nas pacientes grávidas, a apresentação clínica mais observada é de linfonodomegalia cervical, não diferindo de pacientes não grávidas. Enquanto o diagnóstico por biópsia não oferece dificuldades, algumas particularidades na paciente gestante devem ser observadas.

As características da Doença de Hodgkin (DH) também não são diferentes em pacientes grávidas, comparadas a pacientes não grávidas. A maioria dos dados provém das séries de casos. Na maior delas publicada, com 48 casos, a idade média das pacientes foi de 26 anos, sendo que 12 tiveram diagnósticos antes de engravidar, 10 durante gravidez e 27 até 9 meses após o nascimento. Comparado às pacientes não grávidas com LH, o estadiamento clínico ao diagnóstico foi semelhante: 25% das pacientes eram estágio clínico (EC) I, 46% eram EC II, 17% eram EC III e 12% EC IV⁽²⁾.

Para estadiamento de LH usualmente são solicitadas tomografias computadorizadas de tórax, abdome e pelve ou PET-CT. As tomografias computadorizadas abdominal e pélvica podem submeter o feto à radiação de até 0,02 Gy, dose considerada ainda abaixo da potencialmente teratogênica⁽⁴⁾. Porém, existem exames de imagem que, como a ressonância magnética e a ultrassonografia, podem fornecer informações sobre linfonodomegalias sem expor o feto a risco mensurável de radiação, embora a ultrassonografia seja um exame pouco sensível e examinador-dependente, e não haja dados sobre a utilização irrestrita de ressonância em grávidas⁽⁵⁾.

O PET-CT oncológico utiliza a 18 F-FDG, substância que pode atravessar a barreira placentária e potencialmente submeter o feto a maior risco de radiação. O PET-CT também é contraindicado durante a amamen-

Quadro 1. Apresentação clínica de paciente com LH durante a gestação

Paciente	Idade	Estadiamento	Idade gestacional em semanas	Idade gestacional em semanas ao parto	Histologia	Quimioterapia
A.C.W	34	IIA	29	35	EN	Não
B.F.S	20	IIB	31	35	EN	Sim
P.K.S	29	IIIA	36	38	EN	Não

EN = Esclerose nodular

tação, que deve ser descontinuada por pelo menos 24 horas após o exame⁽⁶⁾.

Do ponto de vista anatomopatológico, a apresentação durante a gravidez também parece ser similar. Em série de 17 mulheres diagnosticadas em média na 22ª semana de gestação, o tipo histológico mais frequente foi EN⁽⁷⁾, encontrado em 13 pacientes. Em nossa série de casos, todos os casos observados eram EN, subtipo variante sincicial.

Apesar de não existirem estudos desenhados com pacientes gestantes com DH, algumas informações podem ser retiradas das séries de casos publicadas. Há descrição de 24 casos de LH na gestação, com 2 abortamentos espontâneos e 5 casos de malformação fetal devido à exposição ao esquema MOPP ou à ciclofosfamida e radioterapia no primeiro trimestre. Nessa mesma série, 15 gestantes que receberam ABVD, independentemente do trimestre da gestação, deram à luz a crianças normais, que permaneceram saudáveis em avaliações posteriores. O esquema MOPP ou COPP no segundo e terceiro trimestre de gestação não foi associado à malformação⁽⁸⁾.

O esquema ABVD foi também avaliado em duas séries de casos, com 13 gestantes que receberam a quimioterapia no primeiro, segundo ou terceiro trimestre. Nessas séries também não houve defeitos de formação nos recém-nascidos. Uma paciente que optou por não tomar dacarbazina teve progressão de doença um ano depois⁽⁹⁾. A segurança e a eficácia do ABVD também foram relatadas em pacientes gestantes com LH e HIV, com excelente desfecho para mãe e criança⁽¹⁰⁾.

A gravidez parece não influenciar o curso da doença. Uma série de casos de 1962 avaliou 112 gestações em 84 mulheres, e não houve diferença na curva de sobrevivência média em 90 meses entre as pacientes que interromperam e as que não interromperam a gestação⁽¹¹⁾. Outra série de casos mostrou que 12 de 14 mães tratadas com quimioterapia durante a gestação estão bem e em remissão do linfoma⁽¹²⁾.

A radiação pode ser eficaz para doença em estágio inicial, porém pode ser realizada apenas no 2º ou 3º trimestre. A dose máxima que o feto pode receber deve ser limitada a 0,10 Gy. Série de casos com 16 grávidas (2 EC IA e 14 EC IIA) tratadas no MD Anderson Cancer Center mostrou sobrevivência em 10 anos de 83%, sendo que todas as crianças nasceram normais, e 8 pacientes tiveram que fazer quimio ou radioterapia após o parto⁽²⁾.

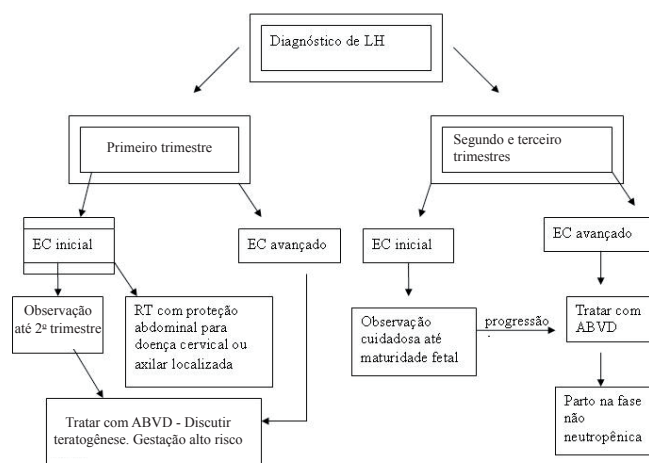
Estudo de coorte dinamarquês publicado em 2008 comparou 292 recém-nascidos de mães com LH gestacional com outros 14.042 de mães saudáveis e concluiu que não houve associação significativa de malformação ou baixo peso ao nascer, porém houve incidência 26 vezes maior de prematuridade em recém-nascidos

de mães com LH, fato este que também pode ser atribuído à escolha da gestante ou do médico em interromper a gestação mais precocemente para iniciar a quimioterapia⁽¹³⁾.

Em 2008, foi realizada uma extensa revisão de literatura publicada no *American Society of Hematology Education Book*⁽¹⁴⁾. Foram avaliados artigos publicados na base de dados Medline de 1950 a abril de 2008. Excluídas as publicações que não preenchiam os critérios de busca, foram selecionados, no total, 8 relatos de caso, 9 séries de casos e 2 estudos caso- controle. Os relatos enfatizavam desfechos de gestantes que tomavam quimioterapia no concernente à evolução da doença e ao bem-estar do recém-nascido. Em todos os relatos, houve apenas um caso de malformação no recém-nascido de uma gestante que havia sido tratada com ciclofosfamida oral durante os três trimestres. A criança nasceu com sindactilia.

Embora as evidências ainda sejam escassas, nossa sugestão de protocolo (Figura 1) é de que pacientes com doença pouco agressiva e diagnosticada partir da 20ª semana possam ser mantidas em observação, associando ou não corticoterapia⁽⁷⁾. É considerada doença não agressiva o LH EC IA ou IIA sem critérios de alto risco (desidrogenase láctica elevada e baixa albumina).

A radioterapia também é uma opção a ser considerada nesses casos de EC precoce, com envolvimento axilar ou cervical isolado. Deve-se respeitar a dose máxima limitante para o feto⁽³⁾.



LH: linfoma de Hodgkin; EC: estágio clínico; RT: radioterapia; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vimbastina e dacarbazina.

Figura 1. Algoritmo para tratamento de pacientes com LH diagnosticado na gestação.

Se paciente tiver doença agressiva, sintomas B ou síndrome de veia cava superior, iniciar quimioterapia conforme protocolo ABVD e realizar acompanhamento juntamente do obstetra especializado em gestação de alto risco⁽¹⁾. Nesses casos, o parto não deve ser realizado no período de neutropenia.

Pacientes diagnosticadas no primeiro trimestre devem, se possível, aguardar até o início do segundo trimestre para iniciar quimioterapia. Caso isso não seja possível, o risco de malformações fetais, mesmo que baixo, deve ser considerado e explicado à gestante. Indicações para início imediato de quimioterapia no primeiro trimestre são: massa *bulky* compressiva, doença subdiafragmática sintomática ou LH em estádios clínicos avançados⁽³⁾.

Também cabe ressaltar que pacientes com diagnóstico prévio de LH que recaem durante gestação têm prognóstico pior e devem considerar interrupção da gestação⁽¹⁾. Em todos os casos, a decisão é individualizada, e cabe ao hematologista explicar aos pais os riscos e os benefícios do tratamento.

Após o tratamento, a fertilidade parece ser similar às mulheres em geral, um pouco menor para as tratadas com MOPP e MVPP. Pacientes que fizeram radioterapia devem rastrear hipotireoidismo, e a recomendação é para que pacientes que tiveram Linfoma de Hodgkin aguardem pelo menos dois a três anos antes de engravidar novamente⁽¹⁾.

REFERÊNCIAS

1. Yahalom J. Management of Hodgkin lymphoma during pregnancy. Up to Date (Internet). April 2008. Available from: www.uptodate.com
2. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkins disease in pregnancy. *Br J Cancer*. 1992;65(1):114-7.
3. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica*. 2007;92(9):1230-7.
4. Cohen-Kerem R, Nulman I, Abramow-Newerly M, Medina D, Maze R, Brent RL, et al. Diagnostic radiation in pregnancy: perception versus true risks. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(1):43-8.
5. Kawabata I, Takahashi Y, Iwagaki S, Tamaya T. MRI during pregnancy. *J Perinat Med*. 2003;31(6):449-58.
6. Benveniste H, Fowler JS, Rooney WD, Moller DH, Backus WW, Warner DA, Carter P, King P, Scharf B, Alexoff DA, Ma Y, Vaska P, Schlyer D, Volkow ND; PET study; MRI study. Maternal-fetal in vivo imaging: a combined PET and MRI study. *J Nucl Med*. 2003;44(9):1522-30.
7. Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1981;95(6):669-75.
8. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*. 1997;74(2):207-20.
9. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004;5(5):283-91.
10. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001;2(3):173-7.
11. Barry RM, Diamond HD, Carver LF. Influence of pregnancy on the course of Hodgkins disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1962;84:445-54.
12. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzmán R, García EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol*. 1991;36(4):243-8.
13. Langagergaard V, Horvath-Puho E, Nørgaard M, Nørgård B, Sørensen HT. Hodgkin's disease and birth outcome: a Danish nationwide cohort study. *Br J Cancer*. 2008;98(1):183-8.
14. Bachanova, V, Connors, JM. How is Hodgkin in pregnancy best treated? ASH Evidence-based review, 2008. In: *Hematology: American Society of Hematology Education Program Book*. Philadelphia: American Society of Hematology; 2008. p. 33-4.