

Tendências / Trends

Abordagem atual dos pacientes com doença de Hodgkin Current approach to patients with Hodgkin's disease

Nelson Spector

Nos últimos anos, houve um progresso substancial na abordagem do paciente com doença de Hodgkin. Uma nova classificação histopatológica foi adotada, e fatores prognósticos reprodutíveis foram identificados. Os pacientes são tratados de acordo com o estágio clínico e, no caso de pacientes com doença localizada, também de acordo com os fatores prognósticos. Uma consistente série de estudos em pacientes com doença localizada tornou obsoleta a realização de laparotomia e a abordagem radioterápica isolada. Nos pacientes com doença avançada, o ABVD emergiu como o regime com a melhor relação risco/benefício após uma dura seqüência de comparações com o MOPP e combinações de MOPP e ABVD. Dois regimes inovadores estão em testes, o Stanford V e o BEACOPP. Entretanto, o avanço dos resultados terapêuticos depende da redução da toxicidade nos pacientes de baixo risco e da melhora do controle da doença nos pacientes de alto risco. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003;26(1):35-42.

Palavras-chave: Doença de Hodgkin; linfoma de Hodgkin; tratamento; fatores prognósticos.

Introdução

Ao longo do século XX, a doença de Hodgkin (DH) foi uma espécie de laboratório em que se desenvolveram importantes inovações conceituais que fazem parte da abordagem diagnóstica e terapêutica atual em todo o campo da oncologia médica. A radioterapia foi empregada, pela primeira vez, em 1902, em pacientes com DH.¹ A necessidade de uma classificação histopatológica de uso geral foi reconhecida na conferência de Rye, em 1965.² O estadiamento clínico-patológico sistemático foi estabelecido na famosa conferência de Ann Arbor, em 1971.³ Esta conferência ocorreu em um ambiente de grande otimismo, devido à publicação no ano anterior do artigo de DeVita e cols., que demonstrava a possibilidade de remissões completas duradouras em aproximadamente metade dos casos de DH avançada tratados com poliquimioterapia.⁴ As conquistas decorrentes da abordagem científica da DH convenceram a Associação Médica Americana da neces-

sidade de criar a especialidade hoje conhecida como oncologia clínica.⁵

Classificação histopatológica

A classificação histopatológica da DH foi recentemente revista pelo comitê de patologistas da OMS (Tabela 1).⁶ A principal modificação foi a identificação de um subtipo histopatológico peculiar, denominado "doença de Hodgkin nodular com predomínio de linfócitos" (DHNPL), que difere das outras formas da DH em diversos aspectos (Tabela 2). A DHNPL apresenta semelhanças substanciais com os linfomas foliculares, e suas características justificam uma abordagem terapêutica específica, que descreveremos adiante.

As quatro outras formas histopatológicas compõem a chamada DH clássica. A esclerose nodular e a celularidade mista respondem por aproximadamente 90% dos casos de DH. Algumas correlações clínico-patológicas têm

Professor Adjunto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Correspondência para: Nelson Spector
Rua Maria Angélica 326/501
22461-150 – Jardim Botânico
Rio de Janeiro-RJ – Brasil
e-mail: spector@ufrj.br

relevância clínica (Tabela 3), mas todas as formas da DH clássica são abordadas de maneira idêntica. As decisões sobre o tratamento são ditadas principalmente pelo estadiamento.

Os estádios IA, IB e IIA são definidos para este fim como doença localizada, enquanto os estádios IIB a IV representam doença avançada. Em nosso meio, 70% a 80% dos pacientes apresentam-se com doença avançada.^{7,8}

Tabela 1
A classificação da OMS da doença de Hodgkin⁶

◆ Doença de Hodgkin nodular com predomínio de linfócitos
◆ Doença de Hodgkin clássico <ul style="list-style-type: none"> • Esclerose nodular • Celularidade mista • Depleção de linfócitos • Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos

Tabela 2
Diferenças entre a “doença de Hodgkin clássica” e a “doença de Hodgkin nodular com predomínio de linfócitos”

	DH clássica	DHPLN
Sexo		
masculino	70% (CM), 50% (EN)	70%
Áreas envolvidas	mediastino, baço	gânglios periféricos
Estádio	II-IV	I
Sintomas B	40%-60%	< 20%
Curso clínico	agressivo	indolente, recaídas tardias
Risco de linfomas não-Hodgkin	< 1%	2%-3%

DH = doença de Hodgkin; DHPLN = doença de Hodgkin nodular com predomínio de linfócitos; CM = celularidade mista; EN = esclerose nodular

Tabela 3
Correlações clínico-patológicas

Esclerose nodular	adolescentes e adultos jovens, sexo feminino, gânglios cervicais supraclaviculares e mediastinais
Celularidade mista	crianças e idosos, doença avançada, pior prognóstico
Depleção linfocítica	rara, idosos, doença avançada, ausência de envolvimento de gânglios periféricos

“Doença de Hodgkin” ou “linfoma de Hodgkin”?

Em seu livro-texto de Hematologia, Jandl comenta com humor que o campo da hematopatologia tem sido ensanguentado por terríveis batalhas semânticas.⁹ O reconhecimento de que a célula de Reed-Sternberg (RS) é um linfócito B do centro germinativo do gânglio linfático estabeleceu a doença de Hodgkin, conceitualmente, como um linfoma de células B. Por este motivo, os patologistas que propuseram a classificação histopatológica da Organização Mundial de Saúde preferiram mudar a designação da doença para “linfoma de Hodgkin”. Entretanto, em uma reunião com o Comitê de Aconselhamento Clínico, a maioria dos clínicos expressou a opinião de que as características clínicas e a abordagem terapêutica peculiares justificam a manutenção do termo “doença de Hodgkin”.¹⁰ Por conseguinte, ambas as formas permanecem em uso, mas há uma tendência a favor do termo “linfoma de Hodgkin”.

Eficácia versus toxicidade: o dilema central do tratamento da DH

Embora seja uma doença relativamente rara, a DH é uma das seis neoplasias mais comuns em adultos jovens.¹¹ Por este motivo, a toxicidade do tratamento a longo prazo adquire uma particular importância nas decisões terapêuticas, já que os pacientes curados sobrevivem por muitas décadas.

A ampla experiência acumulada em instituições americanas e europeias evidencia um conjunto de achados convergentes sobre a mortalidade dos pacientes com DH. A DH é a principal causa de morte durante os primeiros 15 anos após o tratamento. No entanto, uma proporção não-desprezível dos pacientes morre nestes primeiros 15 anos das consequências do tratamento, em particular de segundas neoplasias e complicações cardiovasculares.^{12, 13, 14} Destacam-se, neste período, as leucemias agudas e as mielodisplasias, cujo risco é de dez a oitenta vezes maior nos indivíduos tratados do que na população geral. Entretanto, devido à raridade da leucemia, a incidência cumulativa é de 1,4% a 4,1%.⁵

O problema agrava-se ainda mais ao examinarmos a sobrevida após 15 anos do tratamento. Embora os pacientes que sobrevivem mais de 15 anos estejam curados da doença, eles continuam a apresentar mortalidade elevada em decorrência de segundas neoplasias, com o aparecimento freqüente de novos casos, com predomínio de tumores sólidos em diversos órgãos.¹²⁻¹⁴ Mesmo com o acompanhamento clínico já atingindo trinta anos após o tratamento, estas curvas não dão sinal de arrefecimento. Outros efeitos colaterais não letais, em particular a indução de infertilidade permanente, também têm grande impacto na população jovem. Boa parte destes efeitos é atribuída ao uso de medicamentos com potencial oncogênico, den-

tre eles a mostarda nitrogenada e alquilantes, como a procarbazina e o etoposide. Ademais, a adição de doses elevadas de radioterapia em campos estendidos, padrão de tratamento durante quase duas décadas, parece potencializar o risco de carcinogênese, sendo que adolescentes que receberam irradiação torácica apresentaram um risco de câncer de mama 56 vezes maior do que a população geral.^{15,16}

Como veremos adiante, a controvérsia atual em torno da melhor abordagem terapêutica da DH gira em torno deste dilema fundamental entre a eficácia e a toxicidade das diversas opções de tratamento disponíveis.

Fatores prognósticos

Uma solução para o dilema descrito anteriormente estaria no estabelecimento de critérios de identificação *a priori* dos pacientes com doença de baixo risco, que podem receber um tratamento de baixa intensidade, e dos pacientes de alto risco, que requerem tratamento intenso sob pena de se tornarem resistentes ao tratamento.

Por meio de uma série de estudos prospectivos, a Organização Européia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC)¹⁷ e o Grupo de Estudo Alemão do Linfoma de Hodgkin (GHSg)¹⁸ identificaram fatores semelhantes em pacientes com doença localizada (Tabela 4). Algumas recomendações terapêuticas podem ser feitas com base nestes critérios, como veremos.

Para os pacientes com doença avançada, diversos modelos de prognóstico foram propostos, construídos a partir de pequenas séries de pacientes. Recentemente um escore prognóstico foi desenvolvido com base em mais de 5 mil pacientes registrados no Banco de Dados Internacional de Doença de Hodgkin.¹⁹ Sete fatores adversos foram identificados com um impacto prognóstico semelhante: a presença de fator reduz em aproximadamente 8% a sobrevida livre de progressão da doença em cinco anos (Tabelas 5 e 6). Uma das limitações deste escore é o fato de que apenas 7% dos pacientes enquadram-se na categoria de pior prognóstico, e ainda assim apresentam uma sobrevida global superior a 50%.¹⁹ Por este motivo, diversos estudos estão em curso na tentativa de identificar fatores biológicos que permitam aumentar o poder discriminador do escore prognóstico.

Tratamento da DH nodular com predomínio de linfócitos

Na doença localizada, o tratamento mais comum deste subtipo é a excisão total, seguida freqüentemente de radioterapia da área envolvida. Um levantamento internacional de mais de duzentos casos constatou taxas de sobrevida global, em oito anos, de 99% e 94%, em pacientes em estádios I e II, respectivamente, e sobrevida livre

Tabela 4
Fatores indicativos de um prognóstico favorável na DH localizada*

EORTC ¹⁷	GHSg ¹⁸
Ausência de grande massa mediastinal	Ausência de grande massa mediastinal
VHS < 50 e sem sintomas B	VHS < 50 e sem sintomas B
VHS < 30 com sintomas B idade < 50 anos	VHS < 30 com sintomas B Nenhuma doença extraganglionar
No máximo 3 áreas ganglionares	No máximo 2 áreas ganglionares Envolvimento esplênico difuso ou mais de 5 lesões focais)

*a presença de qualquer destes fatores indica pior prognóstico; EORTC = European Organization for the Research and Treatment of Cancer; GHSg = German Hodgkin's Lymphoma Study Group; VHS = velocidade de hemossedimentação

Tabela 5
Fatores indicativos de um prognóstico desfavorável na DH avançada de acordo com o escore prognóstico internacional¹⁹

Idade ≥ 45 anos	Linfócitos < 600/mm ³
Estádio IV	Albumina < 4 g/dl
Sexo masculino	Hemoglobina < 10,5 g/dl
Leucócitos ≥ 15.000/mm ³	

Tabela 6
Sobrevida de acordo com o escore prognóstico internacional¹⁹

nº de fatores	% de pacientes	SLP em 5 anos	SG em 5 anos
0	7	84	89
1	22	77	90
2	29	67	81
3	23	60	78
4	12	51	61
5	7	42	56

SLP=sobrevida livre de progressão; SG=sobrevida global

de falha, em oito anos, de 85% e 71%.²⁰ Pacientes com doença avançada são tratados como os pacientes com DH clássica.

Já que as células RS nestes pacientes expressam CD20, diversos pacientes foram tratados recentemente com rituximab. Apesar de relatos anedóticos otimistas, uma série recém-publicada de 22 casos tratados em Stanford, 12 dos quais em primeiro tratamento, mostrou uma taxa de remissão completa de apenas 41%, com nove recaídas en-

tre 6 e 14 meses após o tratamento.²¹ Portanto, na DHNPL, o rituximab possivelmente terá um papel limitado nos pacientes que falham ao tratamento quimioterápico convencional ou que apresentam recaída com doença avançada.

Tratamento da doença localizada

O tratamento da doença localizada evoluiu substancialmente na última década. O tratamento convencional das formas localizadas da DH era a radioterapia em campos estendidos. Este tratamento, entretanto, apresenta diversas desvantagens. Os resultados obtidos com radioterapia nos grandes centros de referência não são reproduzidos em hospitais comunitários, em virtude das diversas limitações relacionadas a equipamento e pessoal. Por outro lado, a abordagem convencional exigia o estadiamento cirúrgico com esplenectomia. A morbidade imediata e tardia deste procedimento, aliada a evidências de aumento de segundas neoplasias, levou ao seu abandono quase completo. Finalmente, a irradiação de campos estendidos, em particular na região do tórax, implica um risco aumentado de complicações cardíacas, disfunção da tireóide, pneumonite de radiação e de neoplasias de mama, tireóide e pulmão.¹² Por estes motivos, diversos estudos avaliaram a alternativa de tratamentos quimioterápicos curtos seguidos de radioterapia com campos mais restritos. Uma metanálise destes estudos evidenciou que as taxas de remissão completa são semelhantes com as duas modalidades de tratamento, mas que há menos recaídas nos pacientes tratados com terapia combinada do que com radioterapia em campos estendidos (33% vs. 16%, $p < 0,0001$).²²

Atualmente, os pacientes com doença localizada são tratados na maioria das instituições de acordo com suas características prognósticas de apresentação (Tabela 4).

Tratamento da doença localizada favorável

Estudos prospectivos multicêntricos demonstraram que estes pacientes podem ser tratados com apenas três ciclos de quimioterapia seguidos de radioterapia dos campos envolvidos. No estudo EORTC H8F, 543 pacientes foram randomizados para receber irradiação nodal subtotal ou três ciclos de MOPP/ABV seguidos de radioterapia dos campos envolvidos com 36-40 Gy.²³ Com um acompanhamento mediano de 42 meses, a sobrevida livre de falha em quatro anos foi de 77% e 99%, respectivamente. A sobrevida global em quatro anos, embora excelente nos dois grupos, também favoreceu aqueles tratados com terapia combinada (95% vs. 99%, $p=0,019$).

Evidências recentes sugerem que o ABVD é equivalente e menos tóxico do que o MOPP/ABV (veja adiante). Por este motivo, fora de um estudo clínico, é recomendável administrar três a quatro ciclos de ABVD, seguido de radioterapia dos campos envolvidos.

Tratamento da doença localizada desfavorável

Esta é usualmente a doença localizada que se apresenta com grande massa mediastinal ou com extensão para o pulmão, pericárdio ou parede torácica. Nestes pacientes, a associação de quimioterapia e radioterapia é imprescindível para o controle da doença. No estudo EORTC H8U, 995 pacientes foram randomizados em três tratamentos: seis ciclos de MOPP/ABV seguido de radioterapia dos campos envolvidos, quatro ciclos de MOPP/ABV seguidos de radioterapia dos campos envolvidos e quatro ciclos de MOPP/ABV seguidos de irradiação nodal subtotal.²⁴ Após um acompanhamento mediano de 39 meses, os resultados preliminares sugerem que a combinação de quatro ciclos de quimioterapia com irradiação dos campos envolvidos é tão eficaz quanto os outros tratamentos, com sobrevida livre de falha em torno de 90%.²⁴

Outros dois estudos indicam que também aqui a radioterapia dos campos envolvidos é suficiente. Em Milão, 136 pacientes com DH localizada desfavorável foram tratados com quatro ciclos de ABVD e randomizados para radioterapia de campos envolvidos com 36 Gy ou irradiação nodal subtotal.²⁵

As taxas de remissão e de sobrevida foram semelhantes (remissão completa 97% vs. 100%, sobrevida livre de falha 94% vs. 97%, $p > 0,05$), mas houve duas neoplasias secundárias no grupo tratado com irradiação nodal subtotal. Já o Grupo Alemão para o Estudo da Doença de Hodgkin (GHSG) acaba de publicar os resultados de seu estudo HD8, no qual 1.064 pacientes foram tratados com quatro ciclos alternados de COPP e ABVD, e, em seguida, randomizados para radioterapia de consolidação em campo estendido ou em campo envolvido (ambas na dose de 30 Gy + 10 Gy para área de grande massa).²⁶ Com um tempo de observação mediano de 54 meses, não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de remissão completa (98,5% vs. 97,2%), sobrevida livre de falha em cinco anos (85,8% vs. 84,2%), sobrevida global (90,8% vs. 92,4%) ou neoplasias secundárias (4,5% vs. 2,8%). Entretanto, as toxicidades agudas, sobretudo as hematológicas e gastrointestinais, foram mais comuns nos pacientes irradiados em campos estendidos. Estes estudos praticamente eliminaram a necessidade de irradiação com campos estendidos na DH localizada.

Questões em aberto no tratamento da doença localizada

Algumas questões relacionadas ao melhor regime terapêutico, ao número ideal de ciclos de quimioterapia e à dose ideal de radioterapia permanecem em aberto e deverão ser elucidadas nos próximos anos.

O protocolo HD10 do GHSG, para pacientes com DH localizada favorável, prevê uma dupla randomização para

comparar, na primeira etapa, dois vs. quatro ciclos de ABVD, e, na segunda etapa, doses de 30 Gy vs. 20 Gy, ambas somente nos campos envolvidos. O protocolo HD11, para doença localizada desfavorável, tem um desenho semelhante, mas compara quatro ciclos de ABVD com quatro ciclos de BEACOPP.

Em Stanford, pacientes com doença favorável estão sendo tratados com 12 semanas de Stanford V, sem radioterapia (leia mais sobre o Stanford V adiante). Aqueles com massa acima de 5 cm recebem oito semanas de Stanford V, seguido de 20 Gy nos campos envolvidos. Os resultados destes estudos deverão definir estratégias seguras que oferecem altas chances de cura com menos riscos de complicações tardias.

Tratamento da doença avançada

A DH avançada era considerada fatal até o desenvolvimento do MOPP por DeVita e cols. no início dos anos 70.⁴ Aproximadamente 80% dos pacientes com doença avançada tratados com MOPP atingiram remissão completa, e 55% estavam vivos e sem doença após dez anos.²⁷

O grupo de Bonadonna e cols., do Istituto Nazionale Tumori, de Milão, desenvolveu em seguida o ABVD para o tratamento dos pacientes resistentes ao MOPP e obtiveram taxas de remissão completa de 46% nesses pacientes.²⁸ Com base nessa observação, o programa de tratamento MOPP/ABVD foi testado pelo grupo italiano, com resultados aparentemente superiores ao MOPP nos pacientes em estágio IV.²⁹ O grupo cooperativo americano CALGB promoveu então um estudo prospectivo randomizado para comparar o MOPP com o ABVD e o MOPP/ABVD. As taxas de sobrevida livre de falha em dez anos nos 361 pacientes analisados foram de 38% com MOPP, 55% com ABVD e 50% com MOPP/ABVD.³⁰ Este estudo estabeleceu o ABVD como o novo padrão no tratamento da DH avançada.

Uma outra alternativa, desenvolvida por Connors e cols., do Instituto Nacional do Câncer do Canadá, foi a incorporação das sete drogas mais ativas destes dois protocolos em um protocolo "híbrido" MOPP/ABV. As drogas do MOPP são administradas no primeiro dia, e o ABV é administrado no oitavo dia de cada ciclo, de modo a expor as células neoplásicas ao maior número possível de drogas no menor período tempo. Em estudo do ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), que comparou o regime híbrido MOPP/ABV com o tratamento com MOPP/ABVD em 737 pacientes, o híbrido foi superior na sobrevida livre de falha (64% vs. 54%) e na sobrevida global (79% vs. 71%).³¹

Diante dessas evidências, os grupos cooperativos americanos ativaram um estudo para comparar o ABVD com o MOPP/ABV, com 856 pacientes, cujos resultados

foram publicados recentemente.³² As taxas de remissão completa de 76% e 80%, a sobrevida livre de falha em cinco anos de 63% e 66%, e a sobrevida global em cinco anos de 82% e 81% foram muito semelhantes para o ABVD e o MOPP/ABV, respectivamente (todas as comparações sem significância estatística). Entretanto, o MOPP/ABV apresentou maior toxicidade pulmonar e hematológica aguda, e mais casos de leucemia e mielodisplasia secundária, que levaram o estudo a ser fechado precocemente. Este resultado fecha um importante ciclo de estudos sobre a quimioterapia da DH e estabelece o ABVD como o tratamento padrão da DH. Entretanto, os resultados descritos estão ainda longe do ideal, e duas estratégias inovadoras para o tratamento da DH avançada estão passando atualmente por uma meticolosa avaliação.

O Stanford V comprime o tratamento em 12 semanas, elimina a procarbazina e emprega doses cumulativas de doxorubicina, mecloretamina e bleomicina menores do que o ABVD. Na mais recente atualização de seus dados, com 126 pacientes acompanhados por um período mediano de 4,5 anos, Horning e cols. descrevem uma taxa de sobrevida livre de falha de 89% com uma sobrevida global de 96%.³³ Nenhum caso de infertilidade ou de segunda neoplasia foi observado por ora. Entretanto, é necessária a administração de G-CSF, e o regime prevê radioterapia com 36 Gy em todas as áreas com massa superior a 5 cm.

Com base na hipótese de que a resistência tumoral pode ser evitada pela administração de doses altas de quimioterápicos em rápida sucessão, o GHSG desenvolveu uma variante intensificada do esquema híbrido, que denominou "BEACOPP escalado".

Neste tratamento há um aumento de 40% a 50% nas doses de ciclofosfamida, etoposide e doxorubicina. Após a quimioterapia, os pacientes recebem radioterapia na dose de 30 Gy sobre as áreas com doença maior ou igual a 5 cm, e 40 Gy sobre as áreas de doença residual. A mais recente análise dos resultados, com um acompanhamento mediano de 51 meses, mostra uma taxa de remissão completa de 96% com o protocolo BEACOPP escalado, de apenas 2% de resistência primária, e uma sobrevida livre de falha de 87% em cinco anos.¹ Entretanto, estes excelentes resultados têm um preço elevado: transfusões de eritrócitos e plaquetas foram necessárias com frequência, e G-CSF foi administrado ao longo de todo o tratamento. Pacientes com idade acima de 65 anos toleraram mal o tratamento. Quase todos os pacientes ficam inférteis. O mais preocupante, entretanto, é o potencial oncogênico do tratamento: já ocorreram nove casos de leucemia aguda e mielodisplasia no braço com tratamento escalado, e o tempo de acompanhamento relativamente curto indica que novos casos poderão advir. Por estes motivos, o BEACOPP vem sendo recebido com reservas nas instituições européias e americanas com maior tradição no tratamento da DH.²

Questões em aberto no tratamento da DH avançada

O papel da radioterapia no tratamento da DH avançada requer melhor definição. Como vimos, os dois tratamentos inovadores que estão em teste (Stanford V e BEACOPP) utilizam consolidação da remissão com radioterapia. Entretanto, a EORTC publicou recentemente os resultados de um estudo envolvendo 739 pacientes para avaliar a necessidade da radioterapia de consolidação.³ Este estudo chegou a duas conclusões principais: nos pacientes que atingiram remissão completa ao final da quimioterapia, não houve vantagem em adicionar radioterapia; por outro lado, nos pacientes em remissão parcial no final do sexto ciclo, a administração de 30 Gy sobre as áreas com doença residual e 24 Gy sobre as áreas em remissão completa permitiu que estes pacientes atingissem resultados finais idênticos aos dos pacientes que atingiram remissão completa somente com a quimioterapia. Um outro estudo recém-publicado traz evidências de que, nos pacientes com DH avançada e grande massa mediastinal que entram em remissão completa após seis ciclos de quimioterapia, a administração de mais dois ciclos torna desnecessária a radioterapia de consolidação.⁴

Diversos estudos em andamento estão comparando o Stanford V com o ABVD, e seus resultados são aguardados com grande expectativa. Nos únicos resultados publicados até o momento, de um estudo italiano de pacientes com DH avançada com características de mau prognóstico, o ABVD foi superior ao Stanford V (sobrevida livre de falha em quatro anos de 81% vs. 53%, $p < 0,0001$).⁵

O papel do BEACOPP escalado na superação da resistência tumoral primária na DH também requer definição. O protocolo HD12 do GHSG, em andamento, contém uma dupla randomização: na primeira, serão comparados oito ciclos de BEACOPP escalado com quatro ciclos de BEACOPP escalado + quatro ciclos de BEACOPP em doses-padrão; na segunda randomização, será avaliada a necessidade ou não de radioterapia de consolidação.

Finalmente, o conceito de terapia adaptada ao risco que já está incorporado ao tratamento da DH localizada deverá ser melhor avaliado à medida que indicadores prognósticos mais refinados e confiáveis forem identificados.

Tratamento da resistência primária e secundária

Os pacientes que recaem após o tratamento inicial com quimioterapia apresentam um mau prognóstico. Aqueles com remissão completa de curta duração (< 12 meses) e sobretudo aqueles com resistência primária apresentam resultados muito insatisfatórios com quimioterapia de segunda linha.

Nestes pacientes, a quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células hematopoéticas tornou-se o tratamento de escolha.

Em 1999, o GHSG e o Registro Europeu de Transplantes de Medula Óssea descreveram os resultados de um estudo em que os pacientes foram randomizados para receber quatro ciclos de quimioterapia de segunda linha (Dexa-BEAM, dexametasona, BCNU, etoposide, citarabina e melfalan) ou dois ciclos de Dexa-BEAM seguidos de quimioterapia em altas doses e transplante autólogo de células hematopoéticas.⁶ Dentre os pacientes com doença quimiossensível, a sobrevida livre de progressão após um acompanhamento mediano de 34 meses foi de 53% no grupo tratado com quimioterapia em altas doses e de apenas 39% nos pacientes tratados com Dexa-BEAM. Não se observam ainda diferenças na sobrevida global. Estes achados confirmam os resultados de diversos estudos de fase II anteriores e de um estudo randomizado pioneiro realizado pelo British National Lymphoma Investigation, que foi interrompido precocemente devido à grande vantagem apresentada pelo braço tratado com quimioterapia em altas doses.⁷

Pacientes com resistência primária têm um péssimo prognóstico, com taxas de sobrevida global de 0% a 10% com os regimes de resgate convencionais. O Registro de Transplantes de Sangue e Medula relatou taxas de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global de 38% e 50%, respectivamente, em pacientes que nunca entraram em remissão completa.⁸ Na Universidade de Colônia, Alemanha, pacientes com resistência primária tratados com quimioterapia em altas doses apresentaram uma taxa de sobrevida global em cinco anos de 53%, ao passo que não houve sobreviventes entre aqueles tratados convencionalmente.⁹

Embora os resultados pareçam promissores neste grupo de pacientes sem outras opções, eles devem ser interpretados com cautela: na série de Colônia, dois terços dos pacientes foram excluídos por não apresentarem quimiossensibilidade. Uma melhor definição das opções terapêuticas dependerá dos estudos clínicos em andamento.

Conclusão

O avanço continuado no tratamento da doença de Hodgkin é fruto de uma abordagem sistemática racional, testada continuamente através de estudos prospectivos randomizados multiinstitucionais. Os resultados atuais do tratamento da DH são bons, e não é fácil obter novos avanços.¹⁰

A definição das diversas questões que permanecem em aberto contribuirá para aprimorar a relação risco/benefício dos diversos tratamentos disponíveis. Enquanto isso, o dilema entre eficácia e toxicidade persistirá, e, assim como em outras doenças hematológicas, exigirá cada vez mais a participação informada do paciente nas decisões terapêuticas.

Abstract

In recent years, significant progress has been made in the approach to the patient with Hodgkin's disease. A new histopathologic classification has been adopted and reproducible prognostic factors have been recognized. Patients are treated according to their clinical stage and, in patients with early-stage disease, also according to their prognostic factors. A consistent sequence of studies in patients with early-stage disease has made laparotomy followed by radiation therapy obsolete. In patients with advanced disease, ABVD emerged as the regimen with the best risk/benefit ratio after a hard series of direct comparisons against MOPP and combinations of MOPP and ABVD. Two innovative regimens, Stanford V and BEACOPP, are currently undergoing a thorough evaluation. However, the improvement of treatment outcome is ultimately dependent on reducing the therapy-related toxicity for patients with low-risk disease, while improving disease control for patients with poor-risk disease through a risk-dependent approach. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2003;26(1):35-42.

Key words: Hodgkin's disease; Hodgkin's lymphoma; treatment; prognostic factors.

Referências Bibliográficas

1. Pusey W. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to x-rays: a preliminary report. *JAMA* 1902;38:166-169.
2. Lukes Rio de Janeiro, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966;34:1.488-1.503.
3. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1.860-1.861.
4. DeVita VT, Jr., Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73(6):881-895.
5. DeVita V, Canellos G. The lymphomas. *Semin Hematol* 1999; 36:84-94.
6. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* 1999;111:S8-12.
7. Vassallo J, Metzke K, Traina F, de Souza CA, Lorand-Metze I. Expression of Epstein-Barr virus in classical Hodgkin's lymphomas in Brazilian adult patients. *Haematologica* 2001; 86:1.227-8.
8. Spector N, Costa MA, Pulcheri W, Salgado RC, Nucci M, Andrade CA, de Moraes JC, de Castro O, Scaletsky AF, Brabo E, et al. C-MOPP/ABV yields good results in a public hospital population with Hodgkin's disease in Brazil. *Cancer* 1993; 71:2.823-7.
9. Jandl J. *Blood: Textbook of Hematology*. 1ª ed. Boston: Little Brown and Company; 1986.
10. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3.835-49.
11. Marrett LD, Froid J, Nishri D, Ugnat AM; Cancer in Young Adults in Canada (CYAC) Working Group. Cancer incidence in young adults in Canada: preliminary results of a cancer surveillance project. *Chronic Dis Can* 2002; 23:58-64.
12. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, et al. Second malignancy after Hodgkin's disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*. 2002;100:1989-96.
13. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484-94.
14. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21:3431-3439.
15. Deniz K, O'Mahony S, Ross G, Purushotham A. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. *Lancet Oncol* 2003; 4:207-214.
16. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, Van't Veer MB, Noordijk EM et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:971-980.
17. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers MJ et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993;11:2.258-2.272.
18. Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:81-85.
19. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1.506-1.514.
20. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, Poppema S, Harris M, Franssila K, van Krieken J, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Stein H. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999;17:776-83.
21. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003;101(11):4.285-4.289.
22. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:830-43.
23. Hagenbeek A, Eghbali H, Ferme C. Three cycles of MOPP/ABV hybrid and involved-field irradiation is more effective than subtotal nodal irradiation in favorable supradiaphragmatic clinical stages I-II Hodgkin's disease: Preliminary results of the EORTC-GELA H8-F randomized trial in 543 patients. *Blood* 2000;96:575a (Abstract 2472).
24. Ferme C, Eghbali H, Hagenbeek A. MOPP/ABV hybrid and irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages I-II Hodgkin's disease: Comparison of three treatment modalities. Preliminary results of the EORTC-GELA H8U randomized trial in 995 patients. *Blood* 2000;96:576a (Abstract 2473).

25. Valeria Bonfante, Simonetta Viviani, Liliana Devizzi, Armando Santoro, Anna Di Russo, Marcello Zanini, Fulvia Soncini, Fabrizio Villani, Pinuccia Valagussa, Gianni Bonadonna. Ten-years Experience with ABVD Plus Radiotherapy: Subtotal Nodal (STNI) vs Involved Field (IFRT) in Early-Stage Hodgkin's Disease. Proc. ASCO 2001 (Abstract 1120).
26. 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 the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2003;21(19):3.601-3.608.
27. Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1986;4:1.295-1.306.
28. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer 1975;36:252-259.
29. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. Ann Intern Med 1986;104:739-746.
30. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 1992;327:1478-84.
31. Glick JH, Young ML, Harrington D, Schilsky RL, Beck T, Neiman R, Fisher RI, Peterson BA, Oken MM. MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure-free and overall survival: the 8-year results of the intergroup trial. J Clin Oncol 1998;16:19-26.
32. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J Clin Oncol 2003;21:607-614.
33. Horwitz S, Horning SJ. Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma. Curr Opin Hematol 2000;7:235-240.
34. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003;348:2.386-95.
35. Connors JM. Hodgkin's lymphoma: the hazards of success. J Clin Oncol 2003;21:3.388-3.390.
36. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, 't Veer MB, Lybeert ML et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2003;348:2.396-2.406.
37. Brice P, Colin P, Berger F, et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Advanced Hodgkin disease with large mediastinal involvement can be treated with eight cycles of chemotherapy alone after a major response to six cycles of chemotherapy: a study of 82 patients from the Groupes d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. Cancer 2001;92:453-9.
38. Chisesi T, Federico M, Levis A, Deliliers GL, Gobbi PG, Santini G et al. ABVD versus stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial. Ann Oncol 2002;13 Suppl 1:102-106.
39. Schmitz N, Sextro M, Pfistner B et al. High-dose therapy followed by hematopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: Final results of a randomized GHSG and EBMT trial (HD-R1). Proc Am Soc Clin Oncol 1999 (abstract 5);18:2a.
40. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI randomised trial. Lancet 1993; 341:1.051-1.056
41. Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ et al. Autotransplants for Hodgkin's Disease in patients never achieving remission: A report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol 1999;17:534-545.
42. Josting A, Reiser M, Rueffer U. Treatment of primary progressive Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Is there a chance for cure? J Clin Oncol 2000; 18:332-339.
43. Canellos G. New treatments for advanced Hodgkin's disease: an uphill fight beginning close to the top. J Clin Oncol 2002; 20:630-7.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 27/10/2003

Aceito após modificações: 15/01/2004