

# Linfoma de Hodgkin – Conceitos actuais

## Hodgkin's lymphoma – an update

Mariana Machado\*, Ana Correia\*\*,  
L. Menezes Falcão\*\*\*, L. Pinto Ravara<sup>f</sup>

### Resumo

*A abordagem do linfoma de Hodgkin evoluiu consideravelmente desde a primeira descrição, em 1832, por Thomas Hodgkin, tornando-se hoje uma das neoplasias não cutâneas com maior taxa de cura. Neste artigo, os autores apresentam uma actualização do linfoma de Hodgkin em termos de fisiopatologia, diagnóstico, classificação e histologia, avaliação do prognóstico e terapêutica.*

**Palavras chave:** linfoma de Hodgkin, quimioterapia, radioterapia.

### Abstract

*There has been a tremendous change in the management of Hodgkin's Lymphoma since it was first described in 1832 by Thomas Hodgkin. It may be considered one of the non-cutaneous malignancies with higher rates of cure. In this article, an updated review of the pathophysiology, classification, pathology, treatment and prognosis of Hodgkin's Lymphoma is presented.*

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, radiotherapy.

### Introdução

O linfoma de Hodgkin (LH), assim chamado porque foi descrito pela primeira vez, em 1832, por Thomas Hodgkin, define-se como uma neoplasia do tecido linfóide caracterizada pela presença de células de Reed-Sternberg e/ou células de Hodgkin, inseridas num contexto inflamatório

característico, constituído por estroma, linfócitos, histiócitos, eosinófilos e monócitos. Geralmente ocorre em tecido ganglionar ou, mais raramente, em tecido extra-ganglionar, nomeadamente a medula óssea, pulmão ou osso.

As células de Reed-Sternberg constituem apenas 1 a 2% da população total de células<sup>1</sup>. São células linfóides, que apresentam um núcleo multilobulado, com nucléolos eosinofílicos exuberantes. Ao contrário, as células de Hodgkin apresentam um núcleo unilobulado. Aceita-se hoje serem células de Reed-Sternberg, visualizadas num plano diferente, que apenas evidencia um lobo do núcleo.

### Epidemiologia

É uma neoplasia rara, apresentando uma incidência, na Europa e EUA, de 2 a 3 em 100 000 por ano.<sup>2</sup>

É mais frequente no sexo masculino, sendo essa diferença mais acentuada nos grupos etários pediátricos.<sup>3</sup> Existe também um predomínio da raça branca. Classicamente está descrito um perfil etário bimodal (embora não seja consensual em todos os estudos epidemiológicos), com um 1º pico na 3ª década, e um 2º pico depois da 6ª década.<sup>1</sup>

### Anatomia Patológica

Aceita-se hoje a classificação histológica da OMS de 2001<sup>4</sup>, que é uma modificação da classificação de Rye, que divide o LH em dois grandes grupos: o LH Nodular de Predomínio de Linfócitos e o LH Clássico (*Quadro I*). Note-se que a classificação histológica do LH deve ser efectuada no início da doença, já que a quimioterapia e/ou radioterapia modificam o quadro histopatológico por induzir um padrão de deficiência de linfócitos.

O LH Nodular de Predomínio de Linfócitos ocorre em cerca de 4-5% dos doentes.<sup>5</sup> Predominam os linfócitos B benignos, e apresenta células gigantes diferentes das Reed-Sternberg, as chamadas Linfócito e Histiócito (L&H), que caracteristicamente apresentam núcleos multilobulados, classicamente descritos como tendo a forma de “pipoca” (*Fig. 1*). Clinicamente é o tipo histológico mais favorável. De facto cerca de 70% dos doentes apresenta-se no está-

### Quadro I – Classificação Histológica da OMS, 1999<sup>4</sup>

1. LH Nodular Predomínio de Linfócitos
2. LH Clássico
  - 2.1 Esclerose Nodular
  - 2.2 Celularidade Mista
  - 2.3 Rico em Linfócitos
  - 2.4 Depleção Linfocitária
  - 2.5 Inclassificável

\*Interna do Internato Geral do Hospital de Santa Maria

\*\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna do Hospital de Santa Maria

\*\*\*Assistente Hospitalar Graduado do Hospital de Santa Maria e Professor da FML

<sup>f</sup>Director do Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria e Professor Catedrático da FML

Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 22.09.2003

Aceite para publicação a 17.08.2004



Fig. 1 – LH Nodular de Predomínio de Linfócitos. Da esquerda para a direita, esquema, fragmento ganglionar macroscópico e imagem de microscopia óptica. A seta indica as células de Reed-Sternberg em “pipoca”. In site da Universidade de Virgínia ([www.virginia.edu](http://www.virginia.edu)), 2003.09.08.

dio I/II<sup>1</sup> aquando do diagnóstico. A forma mais comum de apresentação é a de adenomegalias localizadas nas cadeias cervicais, axilares ou inguinais.

O LH clássico apresenta vários tipos histológicos. O tipo Esclerose Nodular é o mais frequente, ocorrendo em dois terços dos doentes com LH,<sup>6</sup> sendo mais frequente em mulheres jovens.<sup>1</sup> Tem uma predilecção pelo mediastino anterior, sendo este o tipo histológico que condiciona frequentemente grandes alargamentos do mediastino, evidenciados por radiografia do tórax. A maioria dos doentes, cerca de 70%,<sup>1</sup> apresenta-se com doença limitada. Histologicamente caracteriza-se por um padrão nodular, pela presença de bandas de colagénio e de fibrose capsular. As células gigantes são designadas de variante lacunar, pelo facto de ocorrer retracção do citoplasma aquando da fixação com formol (Fig. 2). Pode dividir-se em dois subtipos: I e II (ou tipo sincicial), tendo o último uma muito maior proporção de células neoplásicas.

O subtipo Celularidade Mista é o segundo padrão histológico em frequência, ocorrendo em 20-25% dos doentes.<sup>4</sup> Histologicamente, como o próprio nome indica, apresenta uma proporção intermédia de células neoplásicas e células reactivas (Fig. 3). Este padrão é mais frequente nos grupos etários extremos e apresenta uma forte associação com o vírus de Epstein-Barr (VEB).<sup>7</sup> Também se associa ao vírus da imunodeficiência humana.<sup>8</sup> Geralmente apresenta-se como doença avançada, sendo frequentes os sintomas B.

O padrão Rico em Linfócitos, microscopicamente é muito difícil de distinguir do LH nodular, sendo necessário utilizar estudos de imuno-histoquímica (Fig. 4). Também clinicamente os dois padrões têm um comportamento muito semelhante, embora este padrão tenda a ocorrer em indivíduos mais velhos.

O padrão Depleção Linfocitária é muito raro, ocorrendo em menos de 1% dos doentes com LH<sup>7</sup> (Fig. 5). Clinicamente é o menos favorável, ocorrendo frequentemente em doentes idosos, com doença sintomática e extensa. Está também descrita uma associação à infecção pelo vírus da

imunodeficiência humana.

Por fim, consideram-se inclassificáveis os casos em que, por haver envolvimento ganglionar apenas parcial, por estarem disponíveis pequenas quantidades de tecido ou por localização extra-ganglionar, a classificação se torna difícil ou impossível. No passado, esses casos eram incluídos no subtipo celularidade mista, mas esta nova classificação confere maior homogeneidade aos subtipos.<sup>4</sup>

O padrão imuno-histoquímico tem permitido a compreensão da etiologia das células malignas no LH. Verificam-se grandes diferenças entre as células de Reed-Stenberg e as L&H. As primeiras geralmente não apresentam marcadores de linfócitos B como o CD20 ou o CD45. Pelo contrário, apresentam frequentemente marcadores de outras células, como o CD30 (existente em monócitos e linfócitos T) e o CD15 (existente em granulócitos). Em contraste com os marcadores de superfície, técnicas de PCR demonstraram a presença de genes de cadeias pesadas Ig rearranjado nas células de Reed-Stenberg (apesar de geralmente não sintetizarem imunoglobulinas), permitindo atribuir-lhes uma origem B. Já as células L&H, apresentam geralmente marcadores de células B (CD20 e CD45), não apresentando o CD15 ou CD30 de outras linhagens, e apresentam síntese própria de imunoglobulinas. Assim, alguns autores defendem que ambos os tipos celulares derivam de células de linhagem B (correspondendo a 98% do total de casos),<sup>9</sup> mas em diferentes estádios de maturação.<sup>7</sup> De referir, no entanto, que estudos recentes apontam para a existência de um pequeno subgrupo de LH clássico com células de Reed-Stenberg de origem T.

### Fisiopatologia

Na fisiopatologia do LH há dois aspectos importantes, a saber: um escape da apoptose e uma diminuição da imunidade celular.

Um dos mecanismos actualmente aceites para o escape da apoptose, é a activação do NFκB, um factor de transcrição nuclear que aumenta a expressão do oncogene bcl-2.



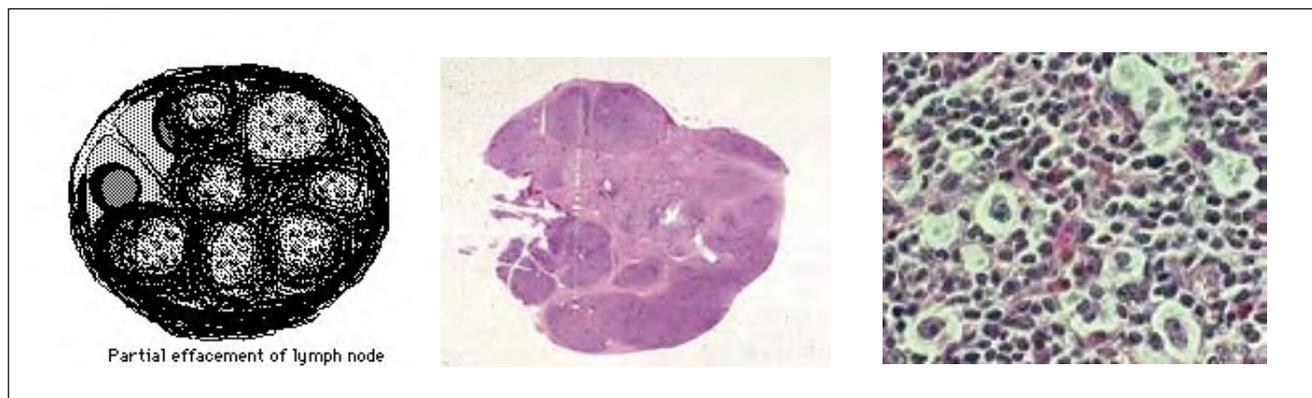


Fig. 2 – LH tipo Esclerose Nodular. Da esquerda para a direita, esquema, fragmento ganglionar macroscópico e imagem de microscopia óptica. A seta indica as células de Reed-Sternberg em “lacuna”. In site da Universidade de Virgínia ([www.virginia.edu](http://www.virginia.edu)), 2003.09.08.

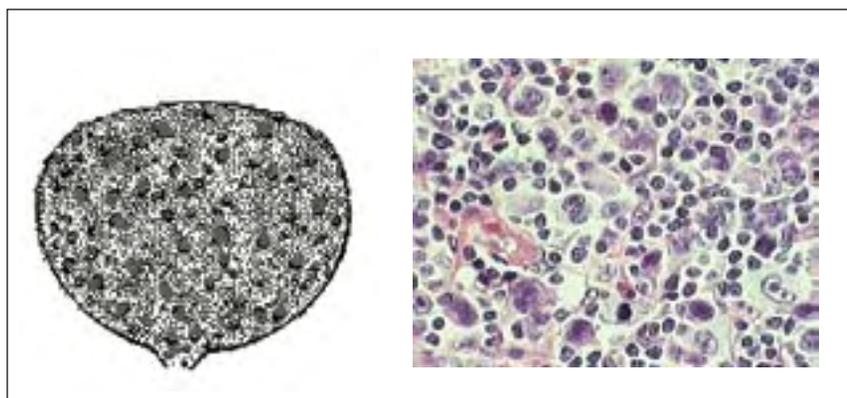


Fig. 3 – LH tipo Celularidade Mista. Da esquerda para a direita, esquema do gânglio e imagem de microscopia óptica. In site da Universidade de Virgínia ([www.virginia.edu](http://www.virginia.edu)), 2003.09.08.

Esse seria o primeiro elemento de uma via comum a vários estímulos. De facto, várias são as formas descritas de activação da via do NFκB no LH. A mais importante seria através do VEB. Vários dos seus antígenos têm potencial oncogénico, nomeadamente o LMP-1 por mimetizar a via do CD40, um receptor de membrana que desencadeia uma cascata de reacções que terminam na activação do NFκB. No entanto, apenas 40% dos doentes com LH clássico estão associados ao VEB. Conhecem-se outros mecanismos de activação do NFκB, nomeadamente a presença de mutações no seu inibidor, o IκB (que são raras), e a activação por citocinas, como ocorre com a estimulação autócrina através da Interleucina 13.<sup>7</sup>

Mais recentemente, tem sido estudado o papel do c-FLIP, uma proteína anti-apoptótica, cuja expressão foi demonstrada na maioria dos doentes com LH clássico.<sup>10</sup>

### Manifestações clínicas

Na anamnese, esperamos encontrar sintomas constitucionais, isto é os clássicos sintomas B de febre, suores nocturnos e perda ponderal, em cerca de 25% dos doentes.<sup>4</sup> A

febre, que ocorre em cerca de 27% dos doentes, geralmente é baixa e irregular. Está, no entanto, descrito um padrão de febre, o Padrão de Pel-Ebstein, que sendo raro, é virtualmente diagnóstico. Trata-se de um padrão cíclico de febre alta, que persiste durante uma a duas semanas, que alterna com períodos de apirexia de igual duração.<sup>11</sup> Podem ocorrer outros sintomas, como o prurido, que tem pouco significado clínico;<sup>12</sup> a clássica dor ganglionar após ingestão de álcool, apesar de estar presente em menos de 10% dos doentes, é muito característico.<sup>13</sup> Podemos ainda encontrar queixas de dor óssea associada a fenómenos compressivos e, no caso de doença torácica muito

extensa, queixas respiratórias.

No exame objectivo, o achado mais comum é a presença de adenomegalias não dolorosas, com localização característica nas cadeias ganglionares do pescoço, supraclaviculares e axilares.<sup>1</sup> Pode ocorrer síndrome da veia cava superior por compressão por adenomegalias mediastínicas, embora não seja frequente. Um exame objectivo cuidadoso do tórax pode revelar sinais de derrame pleural. Podemos também encontrar hepato ou esplenomegalia. As manifestações cutâneas são raras. Destas, a mais frequente é o eritema nodoso.

Laboratorialmente, no hemograma, podemos encontrar citopenias,<sup>14,15</sup> particularmente em doença avançada e na histologia de depleção linfocitária, podendo inclusivamente ocorrer por fenómenos auto-imunes. Pelo contrário, também podemos encontrar granulocitose<sup>16</sup> ou trombocitose.<sup>17</sup> Aumentos da VSE e/ou LDH associam-se a doença avançada e sintomática.<sup>18</sup> Numa fase limitada pode existir uma elevação inespecífica da fosfatase alcalina, mas esse aumento também pode ser resultado de doença avançada com atingimento hepático, ósseo ou medular.<sup>19</sup> Note-se que



Fig. 4 – LH tipo Rico em Linfócitos. Da esquerda para a direita, esquema, fragmento ganglionar macroscópico e imagem de microscopia óptica. In site da Universidade de Virgínia ([www.virginia.edu](http://www.virginia.edu)), 2003.09.08.

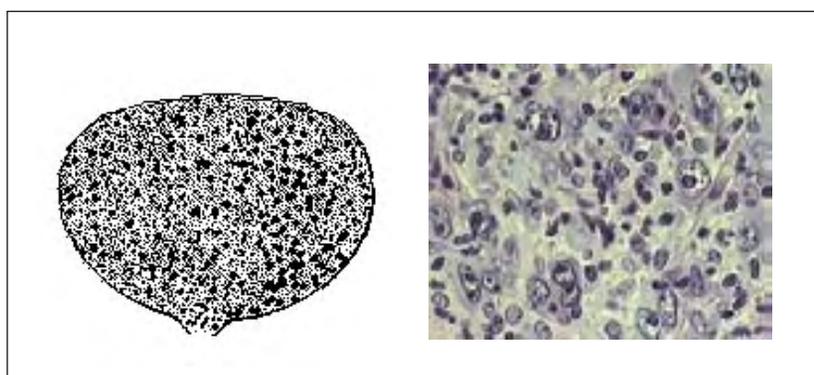


Fig. 5 – LH tipo Depleção Linfocitária. Da esquerda para a direita, esquema do gânglio e imagem de microscopia óptica. In site da Universidade de Virgínia ([www.virginia.edu](http://www.virginia.edu)), 2003.09.08.

podemos encontrar um padrão de colestase não só por colestase intra-hepática, mas também por obstrução biliar por adenomegalias porto-hepáticas. Alterações laboratoriais mais raras são a hipercalcemia<sup>20</sup> ou a hipoglicemia, esta última mediada por anticorpos anti receptores de insulina.<sup>21</sup>

Relativamente aos exames imagiológicos, na radiografia de tórax é frequente encontrarmos alargamentos do mediastino, principalmente em mulheres jovens com o padrão histológico de Esclerose Nodular. Na TC torácica, além de adenomegalias mediastínicas, podemos encontrar derrames pleural e/ou pericárdico. Mais raramente, existem lesões do parênquima pulmonar. Deve ser feita TC abdominopélvica, no sentido de detectar adenomegalias e hepato-esplenomegalia. A RM tem interesse apenas para avaliar situações específicas, a saber: atingimento ósseo ou compressão da medula espinhal. O principal interesse da cintigrafia com gálio-67 e da tomografia de emissão de prótons (PET) reside na avaliação de massas residuais após tratamento.

### Estadiamento

O modelo de estadiamento em vigor continua a ser a classificação de Ann Arbor, com a modificação de Cotswold de

1989 (*Quadro II*). Esta classificação realça a importância do envolvimento de áreas ganglionares e/ou extraganglionares de um ou ambos os lados do diafragma, para diferenciar doença limitada de doença avançada.

Uma questão que frequentemente se coloca no estadiamento destes doentes consiste em saber quando se justifica efectuar mielograma ou biopsia óssea. Uma vez que o atingimento medular apenas ocorre em 5 a 20% à data do diagnóstico,<sup>1</sup> e quase nunca ocorre em jovens assintomáticos com doença limitada, muitos autores advogam que só deverá ser feita na doença supradiaphragmática com sintomas B, nos estádios III e IV ou na presença de citopenias.<sup>22</sup>

Na avaliação do fígado, deve ter-se em conta que o atingimento hepático só é considerado inequívoco na ausência de histologia, se documentadas imagens nodulares pela TC ou por ecografia abdominal. Uma hepatomegalia homogénea isolada, ou mesmo associada a alterações das provas hepáticas, não são dados suficientes para o diagnóstico de atingimento hepático.

O atingimento esplénico só pode ser considerado se, à palpação, se evidenciar uma esplenomegalia superior à ponta de baço palpável, não sendo suficiente a documentação imagiológica de esplenomegalia.

### Prognóstico

É uma neoplasia com bom prognóstico. A taxa de sobrevivência aos 5 anos ultrapassa os 80%. De facto, todos os doentes com LH são potencialmente curáveis, independentemente da apresentação inicial.<sup>18</sup>

Têm sido propostos vários esquemas de estratificação de prognóstico, tanto na doença limitada como na doença avançada. Na doença limitada estão descritos dois sistemas de prognóstico o do grupo europeu – EORTC (*Quadro III*), e o do grupo alemão – GHSG<sup>18</sup> (*Quadro IV*). O primeiro tem em conta o número de áreas ganglionares envolvidas,

## Quadro II – Estadiamento de Ann Arbor, com a modificação de Cotswold, 1989

- I. Uma região ganglionar ou estrutura linfóide (baço, timo, anel de Waldeyer)
  - II. ≥ duas regiões ganglionares, mesmo lado do diafragma
  - III. Atingimento ganglionar nos dois lados do diafragma
    - III.I. Gânglios do hilo esplênico, celíaco ou portais
    - III.II. Gânglios para-aórticos, ilíacos ou mesentéricos
  - IV. Extra-ganglionar, além de E
- Características modificadoras:**
- A. Sem sintomas B
  - B. Febre, suores nocturnos, perda ponderal superior a 10% (últimos 6 meses)
  - X. Doença volumosa: alargamento do mediastino superior a um terço ou adenomegalia superior a 10 cm
  - E. Um único local extra-ganglionar contíguo ou proximal

a idade, o valor da velocidade de sedimentação eritrocitária e a relação entre o mediastino e o tórax. Já o grupo alemão considera também outros factores, como o sexo e o tipo histológico.

Na doença avançada, o modelo de prognóstico, actualmente mais utilizado, é o Índice de Hasenclever ou Índice Internacional de Prognóstico (*Quadro I*). Este índice tem 7 factores de prognóstico. São eles a idade, o sexo, a presença de hipoalbuminemia ou de anemia, o estágio clínico, a presença de leucocitose ou de linfopenia. Com base na análise de mais de 5000 doentes, este grupo chegou à conclusão de que cada factor de prognóstico diminui 8% a sobrevida livre de doença aos 5 anos.<sup>23</sup>

Têm sido descritos outros factores de prognóstico. Entre eles, a  $\beta_2$ -microglobulina, cujo aumento se correlaciona com a carga tumoral,<sup>24</sup> a interleucina (IL) 10 e a eosinofilia tissular que se associam a uma menor resposta ao tratamento.<sup>25</sup> A IL-10 também se correlaciona com a sobrevida livre de doença, com a presença de sintomas B e com a doença avançada.<sup>26</sup> O aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária e da lactato desidrogenase, foram também associados a uma menor sobrevida livre de doença.<sup>18</sup>

### Tratamento

O tratamento na doença localizada é diferente no LH nodular de predomínio de linfócitos e no LH clássico, sendo semelhante para os dois tipos histológicos na doença avançada.

No LH nodular, doença limitada, preconiza-se a excisão cirúrgica associada a radioterapia (RT) da área atingida, podendo esta ser omitida se a excisão for completa.<sup>6</sup> Para

## Quadro III – Factores de Risco da EORTC na Doença Limitada

- FAVORÁVEL – todas as características:
- Estádio clínico I e II
  - Menor que 3 áreas ganglionares envolvidas
  - Idade < 50 anos
  - VSE < 50 mm/h sem sintomas B, ou < 30 mm/h com sintomas B
  - Relação mediastino / tórax < 0,35
- DESFAVORÁVEL – qualquer característica:
- Estádio clínico II e maior que 3 áreas ganglionares envolvidas
  - Idade > 50 anos
  - VSE > 50 mm/h sem sintomas B, ou > 30 mm/h com sintomas B
  - Relação mediastino / tórax > 0,35

EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer.

este tipo histológico estão a decorrer estudos para avaliar a eficácia do tratamento com o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), uma vez que é um antigénio de membrana frequentemente expresso pelas células L&H. Até à data os resultados têm sido encorajadores.<sup>27</sup>

O tratamento do LH clássico, com doença limitada, era tradicionalmente efectuado com RT em campos extensos isolada. No entanto, a grande ocorrência de recaídas e de morbilidade tardia tornaram esta prática mais limitada, com excepção feita para o tratamento da doença em estágio clínico I, com localização inguino-femoral.<sup>1</sup> Assim, actualmente recomenda-se a utilização de terapêutica combinada com três ciclos de quimioterapia (QT), cujo esquema standard é o ABVD, associado a RT da área envolvida.<sup>6</sup> Numa tentativa de diminuir os efeitos adversos, o futuro poderá passar pelo tratamento com QT combinada isolada. Estão neste momento a decorrer dois estudos, do grupo do Canadá e do grupo Europeu, para comparar a eficácia da QT isolada e da associada à RT.<sup>18</sup> Actualmente preconiza-se, ainda, a utilização de terapêutica combinada (QT e RT) na doença limitada.

O tratamento actualmente aceite da doença avançada é a QT combinada, esperando-se uma resposta completa em 70 a 80% dos doentes.<sup>25</sup> De facto, sabe-se que a associação de RT não melhora o prognóstico na doença avançada que apresenta remissão completa após esquemas de QT combinada. Poderá eventualmente ter algum papel se a resposta apenas foi parcial.<sup>28</sup>

#### Quadro IV – Factores de Risco da GHSG na Doença Limitada

MUITO FAVORÁVEL – todas as características:
Estádio clínico I A
Sexo feminino
Idade < 40 anos
Histologia de predomínio de linfócitos ou esclerose nodular
Relação mediastino / tórax < 0,35
FAVORÁVEL – todos os outros doentes
DESFAVORÁVEL – qualquer característica:
Maior que 3 áreas ganglionares envolvidas
Idade > 50 anos
VSE elevada
Relação mediastino / tórax $\geq$ 0,35
GHSG: German Hodgkin Lymphoma Study Group

#### Quadro V – Índice de Hasenclever na Doença Avançada

1. Idade > 45 anos
2. Sexo masculino
3. Albuminemia < 40 g/L
4. [Hb] sérica < 10,5 g/dL
5. Estádio IV
6. Leucocitose ( $\geq 15 \times 10^9/L$ )
7. Linfopenia (< 0,6  $\times 10^9/L$  ou < 8% dos leucócitos)

O esquema, actualmente recomendado, é o ABVD, já que mostrou ser superior ao MOPP em eficácia e com melhor perfil de toxicidade que o MOPP/ABV.<sup>29,30</sup>

Apesar do tratamento aceite ser o ABVD, tem havido a procura de novos esquemas, que se pretendem mais eficazes. Um desses é o Stanford V.<sup>31</sup> Trata-se de um esquema de quimioterapia combinada (vinblastina, adriamicina, vincristina, bleomicina, mostarda nitrogenada e etoposido) associada a corticosteróides, durante três meses, seguida de radioterapia para as regiões ganglionares volumosas ou no caso de persistirem locais de doença residual. Mostrou ter excelentes resultados, com uma sobrevida livre de doença aos cinco anos de 89%, e sobrevida global de 96%. Faltam ainda estudos de comparação de eficácia e toxicidade com o ABVD.

Outro regime alternativo, desenhado pelo grupo alemão, é o BEACOPP.<sup>32,33</sup> Este regime mostrou ter maior eficácia que o COPP/ABVD, com uma maior sobrevida global aos 5 anos (88 versus 83%). O grupo alemão comparou também uma variante do BEACOPP, o BEACOPP escalado, com aumento progressivo das doses, não se verificando alterações significativas na sobrevida, com muito maiores efeitos hematológicos adversos para o esquema escalado. Está a decorrer um estudo comparativo de eficácia e perfil de toxicidade entre o BEACOPP e o ABVD.<sup>25</sup> São necessários estudos com um maior seguimento, para avaliar a toxicidade do BEACOPP.

E o que fazer no caso de recaídas? Sabe-se que 5 a 10% dos doentes são refractários ao tratamento,<sup>34</sup> e 10 a 30% irão sofrer recaída após remissão completa.<sup>1</sup> Doentes que recaem após RT isolada apresentam bons resultados com os esquemas de QT combinada usuais.<sup>35</sup> No entanto, cada vez menos se utiliza RT isolada. Assim, as recomendações actuais, em menores que 65 anos, passam pela QT em altas doses, seguido de transplante de células estaminais.<sup>18</sup> Esta modalidade terapêutica tem permitido atingir sobrevidas aos cinco anos da ordem dos 40 a 50%.<sup>36</sup> Existem, contudo, algumas excepções a esta abordagem. Assim, nas recaídas tardias, isto é, que ocorrem após um período superior a três anos, alguns centros preconizam o tratamento com QT convencional, já que estes doentes mostraram ter boas respostas.<sup>6</sup> Um outro caso particular é o dos doentes com recaídas após períodos superiores a um ano, em doentes num estágio precoce, sem sintomas B, com apresentação supradiaphragmática. Estes doentes podem ser tratados com RT, se ainda não tinham sido submetidos a RT, ou se a recaída ocorrer fora do campo de radioterapia inicial.<sup>37</sup>

Um aspecto que temos que ter sempre presente nestes doentes é o enorme risco de efeitos secundários tardios do tratamento (*Quadro VI*). O que mais nos preocupa é o aparecimento de neoplasias secundárias. A mais frequente é a neoplasia do pulmão,<sup>6</sup> associada fundamentalmente à RT, embora também tenha um risco aumentado pela QT.<sup>38</sup> A leucemia mielóide está associada à dose cumulativa de agentes alquilantes, sendo por isso mais frequente com o esquema MOPP do que com o ABVD, fundamentalmente em doentes que recaíram.<sup>6</sup> Existe também um risco de desenvolvimento de neoplasia da mama em mulheres jovens submetidas a RT torácica.<sup>39</sup>

Verificou-se um aumento de mortalidade cardiovascular três vezes superior ao da população em geral.<sup>40</sup> Este risco parece ser sobretudo à custa da RT. A pneumonite de irradiação geralmente passa assintomática e tende a ser reversível.<sup>1</sup> Devemos ter também presente que a irradiação do pescoço, frequentemente, está associada ao desenvolvimento de hipotiroidismo. Não esquecer também o risco aumentado, nestes doentes, de neoplasias da tiroideia.

A infertilidade é uma consequência frequente do tratamento do LH, tanto da RT como da QT.<sup>6</sup> Há toda uma

panóplia de outros efeitos adversos, dos quais destacamos o clássico sinal de Lhermitte, após RT, que consiste na sensação de choque eléctrico pela coluna, produzido pela flexão.<sup>1</sup>

### Novos tratamentos

Dos novos agentes citotóxicos que têm sido estudados, apenas a vinorelbina e a gemcitabina, mostraram ter efeito em doentes já submetidos a outros tratamentos, inclusivamente após QT de altas doses.<sup>35</sup>

A imunoterapia tem sido um terreno próspero para muitos estudos no tratamento de LH. Uma vez que está cada vez mais aceite o papel patogénico do VEB, tem sido estudado o potencial da utilização de linfócitos T citotóxicos, gerados *ex vivo*, específicos para o VEB. Esta estratégia mostrou resolver os sintomas B, e ter alguma eficácia na doença residual pós transplante de células autólogas, mas não se mostrou eficaz na doença volumosa.<sup>41</sup> São necessários mais estudos nesta área.

Tem sido também estudada, em modelos animais, a utilização de anticorpos monoclonais, com respostas que parecem promissoras. Entre as propostas, tem sido avaliada a utilização de anticorpos monoclonais anti-CD30 (que, como foi referido é, muitas vezes, expresso nas células de Reed-Sternberg), associado ou não a radioimunoterapia.<sup>42,43</sup> Outra proposta é a utilização de toxinas associadas a anticorpos do tumor conjugados com anticorpos para antígenos de superfície (por exemplo o CD25, que é o receptor da interleucina 2). A associação a este último anticorpo facilita a internalização do complexo anticorpo-toxina nas células.<sup>44</sup> E, ainda, a utilização de anticorpos biespecíficos, para antígenos de células tumorais (mais uma vez o CD30), bem como para antígenos de células do sistema imunitário (como o CD28 expresso pelas células T, por exemplo), numa tentativa de aumentar a morte de células tumorais mediada pelo sistema imunitário do hospedeiro.<sup>45</sup>

### Seguimento

Por fim, deixamos umas breves considerações quanto ao seguimento destes doentes.

A regularidade das consultas devem ser, inicialmente, cada 3 meses durante 2 anos; nos 3 anos seguintes, pode ter uma frequência semestral, para depois passar a anual.

Em todas as consultas deve ser feito um exame objectivo dirigido para a presença de adenomegalias periféricas palpáveis, hepatomegalia e esplenomegalia. Deve também ser palpada a tiroideia, se tiver havido irradiação do pescoço. A avaliação laboratorial deve incluir o hemograma completo e a determinação da fosfatase alcalina. Deve ser realizada radiografia do tórax, que, ao fim de dois anos, pode ser feita apenas cada duas consultas.

Anualmente, deve ser pedido o doseamento da TSH (se RT da tiroideia), uma mamografia (dez anos após o diagnóstico ou aos 40 anos de idade, o que vier primeiro), um

### Quadro VI – Efeitos Tardios do Tratamento

**Neoplasias secundárias:** pulmão, leucemias, mama, linfomas não Hodgkin

**Cardiovasculares:** doença coronária, valvulopatias, pericardite constrictiva

**Pulmonares:** pneumonite de irradiação

**Endócrinos:** hipotiroidismo

**Infertilidade**

**Outros:** sinal de Lhermitte, cáries dentárias, alopecia

esfregaço Papanicolau e imunização anti-*influenza*.

Alguns centros preconizam também a imunização anti-*S. pneumoniae*, cada seis anos, devida à diminuição da imunidade celular.

### Abreviaturas

ABVD: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina

BEACOPP: bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona

COPP/ABVD: ciclofosfamida, vincristina, prednisona, procarbazona, doxorrubicina, bleomicina, vinblastina

MOPP: mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisona

MOPP/ABVD: mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisona, doxorrubicina, bleomicina, vinblastina

### Bibliografia

1. Horning SJ: Hodgkin Lymphoma. In: Beutler E, Litchman MA, Coller BS et al. (eds): *Williams Hematology* 6<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill 2001:1215-1235.
2. Parkin DM, Muir CS, Whelan et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI. Lyon: *International Agency for Research on Cancer* 1992.
3. Armitage JO, Longo DL: Malignancies of Lymphoid Cells. In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci A et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill 2001: 715-727.
4. Pileri SA, Ascarì S, Leoncini L et al. Hodgkin's Lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002; 55: 162-176.
5. Harris NL. Hodgkin's Lymphoma: classification, diagnosis and grading. *Semin Hematol* 1999; 36: 220-232.
6. Yung L, Linch D. Hodgkin's Lymphoma. *The Lancet* 2003; 361: 943-951.
7. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and Etiology of Hodgkin's Lymphoma. *European Society for Medical Oncology* 2002; 147-151.
8. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P et al. for the AIDS-cancer match study group. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 251: 1833-1839.
9. Marafiotte T, Himmel M, Foss HD et al. Hodgkin and Reed-stenberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangement but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000; 99: 1443-1450.

10. Thomas RK, Kallenborn A, Wickenhauser C et al. Constitutive expression of c-FLIP in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol* 2002; 160: 1521-1528.
11. Kaplan HS. Hodgkin Disease. *Harvard University Press*, Cambridge, MA; 1980.
12. Tubiana M, Attie E, Flamant R, Gerard MR, Hayat M. Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; 31: 1801.
13. Atkinson K, Austin DE, McElwain TJ, Peckham MJ. Alcohol pain in Hodgkin's disease. *Cancer* 1976; 37: 895.
14. MacLennan KA, Hudson BV, Jelliffe AM, Haybittle JL, Hudson GV. The pretreatment peripheral blood lymphocyte count in 1100 patients with Hodgkin's disease: the prognostic significance and the relationship to the presence of systemic symptoms. *Clin Oncol* 1981; 7: 333.
15. MacLennan KA, Vaughan HB, Easterling MJ, Jelliffe AM, Vaughan HG, Haybittle JL. The presentation haemoglobin level in 1103 patients with Hodgkin's disease. *Clin Radiol* 1983; 34: 311.
16. Simmons AV, Spiers AS, Fayers PM. Haematological and clinical parameters in assessing activity in Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *Q J Med* 1973; 42: 111.
17. Ultmann JE, Cunningham JK, Gellhorn A. The clinical picture of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1047.
18. Horwitz SM, Hornig SJ. Advances in the treatment of Hodgkin's Lymphoma. *Current Opinion in Hematology* 2000; 7: 235-240.
19. Aisenberg AC, Kaplan MM, Rieder SV. Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's Disease. *Cancer* 1970; 26: 318.
20. Mercier RJ, Thompson JM, Harman GC, Messerschmidt GL. Recurrent hypercalcemia and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hodgkin's disease. *Am J Med* 1988; 84: 165.
21. Braund WJ, Naylor BA, Williamson DH et al. Autoimmunity to insulin receptor and hypoglycaemia in patients with Hodgkin's disease. *The Lancet* 1987; 1: 237.
22. Cancer Management Guidelines of the BC Cancer Agency, Care & Research, 2002.
23. 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: 1506-1514.
24. Dimopoulos MA, Cabanillas F, Lee JJ et al. Prognostic role of serum beta 2-microglobulin in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1108.
25. Canellos GP. Primary treatment of Hodgkin's disease. *European Society for Medical Oncology* 2002; 153-158.
26. Sarris AH, Kliche KO, Pethambaram P et al. Interleukin-10 levels are often elevated in serum of adults with Hodgkin's disease and are associated with inferior failure-free survival. *Ann Oncol* 1999; 10: 433-440.
27. Schulz H, Rehwald U, Reiser M, Diehl V, Engert A, on behalf of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. The monoclonal antibody rituximab is well tolerated and extremely effective in the treatment of relapsed CD-20 positive Hodgkin's Lymphoma: an update. *Ann Oncol* 2002; 13: 63.
28. Aleman B, Raemaeken J, Tirelli U et al. Involved-Field Radiotherapy for advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2003; 348 (24): 2396-2406.
29. 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: 1478-1484.
30. Duggan D, Petroni G, Johnson J et al. MOPP/ABV versus ABVD for advanced Hodgkin's disease: a preliminary report of CALGB 8952 (with SWSOG, ECOG, NCIC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 12.
31. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 630-637.
32. Diehl V, Franklin J, Paulus U et al. BEACOPP chemotherapy with dose escalation in advanced Hodgkin's disease: final analysis of the German Hodgkin Lymphoma Study Group HD9 randomized trial. *Blood* 2001; 98: 769.
33. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348 (24): 2386-2395.
34. Horning S. Hodgkin's disease. In Cavalli F, Hansen HH, Kaye S. *Textbook of Medical Oncology*, 2<sup>nd</sup> edition. London: Martin Dunitz Publishers 2000; 461-474.
35. Cavalli FG. Hodgkin's disease: treatment of relapsed disease. *European Society for Medical Oncology* 2002; 13: 159-162.
36. Majolino I, Pearce R, Taghipour G, Goldstone AH. Peripheral blood stem cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's Lymphomas: a new matched-pair analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry Data. *J Clin Oncol* 1997; 15: 509-517.
37. Wirth A, Corry J, Laidlaw C et al. Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 599-607.
38. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R et al. Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1610-1618.
39. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age of treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 498-509.
40. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949-1955.
41. Rooney CM, Bollard C, Huls MH et al. Immunotherapy for Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002; 81 (2): S39-S42.
42. Barth S, Huhn M, Matthey B et al. Ki-4(scFV)-ETA', a new recombinant anti-CD30 immunotoxin with highly specific cytotoxic activity against disseminated Hodgkin tumours in SCID mice. *Blood* 2000; 95: 3909-3914.
43. Schnell R, Dietlein M, Schomaker K et al. Non-myeloablative radioimmunotherapy with an iodine-131 tagged anti-CD30 antibody in patients with Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 (2): 86.
44. Engert A, Gottstein C, Bohlen H et al. Cocktails of ricin A-chain immunotoxins against different antigens on Hodgkin and Reed-Sternberg cells have superior anti-tumour effects against H-RS cells in vivo and solid Hodgkin tumours in mice. *Int J Cancer* 1995; 63: 304-309.
45. Renner C, Bauer S, Sahin U et al. Cure of disseminated xenografted human Hodgkin's tumours by bispecific monoclonal antibodies and human T cells: the role of T cells subsets in a preclinical model. *Blood* 1996; 87: 2930-2937.