

RADIOTERAPIA DA DOENÇA DE HODGKIN

MARIA BRITES PATRÍCIO

Departamento de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Lisboa.

RESUMO

Após uma revisão histórica com melhoria progressiva dos resultados terapêuticos da Doença de Hodgkin, são apresentados os conceitos actuais, com especial referência à importância dos factores de prognóstico na orientação do tratamento. Assim, os protocolos actuais visam, sobretudo, sem baixar os valores de *cura* ultimamente alcançados, reduzir a patologia iatrogénica, procurando não tratar demais os subgrupos de bom prognóstico susceptíveis duma terapêutica menos agressiva.

SUMMARY

Radiotherapy of Hodgkin's disease

After an historical review of the progressive improvement of Radiotherapy of Hodgkin's Disease, the authors present the actual management concepts with special reference to prognostic factors. So, the actual strategy of Hodgkin's Disease aims above all not to lower the "cure" values lately reached but to reduce the iatrogenic pathology trying not to treat too much the good prognosis subgroups. These are susceptible of a less aggressive therapy by the knowledge of the relation cost/benefit of the intensive radiotherapy and the several multidrug regimens.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da Radioterapia da Doença de Hodgkin (DH) deve-se aos esforços de muitos investigadores sendo de destacar Vera Peters do Princess Margaret Hospital que alargou os campos de irradiação às regiões ganglionares proximais e, a seguir, Henry Kaplan, do Stanford Medical Center, com a introdução das técnicas dos campos extensos nomeadamente o Mantle, o Y invertido e as suas variantes. Estas técnicas, descritas em 1962 por Kaplan, só foram possíveis com o aparecimento da Megavoltagem, sendo a dose então preconizada da ordem dos 4000 cGy, usando o fraccionamento convencional.

Posteriormente, Kaplan verificou que a percentagem de recidivas verdadeiras baixara de 4,4% para 1,3% com a administração de 4400 cGy, embora à custa dum certo aumento de complicações.

E assim, com a introdução da megavoltagem, a melhoria da técnica e doses mais adequadas, a Radioterapia (RT) passou a desempenhar um papel importante no manejo da Doença de Hodgkin (DH), com evidente melhoria dos resultados¹⁻⁴.

Numa revisão histórica retrospectiva de 387 casos inscritos para tratamento no Departamento de RT do IPOFG de Lisboa, durante dois períodos distintos, constatámos que nos nossos casos, foi mais frequente o Estádio III (51,4%) e, na distribuição histológica, predominou a celularidade mixta não só nos adultos (61%) como também nas crianças (66,7%). Se compararmos com os achados da literatura, é interessante notar que a celularidade mixta (CM) predominou também no Brasil (64%), Paris (53,5%), Manchester (49%) e Uganda (58%) enquanto que nos Estados Unidos da América e no Canadá, predominou o tipo escleronodular (EN). Por outro lado, a depleção linfocitária (DL) teve a sua maior incidência na África Oriental. Os aspectos histopatológicos da DH parecem pois relacionados com os problemas sócio-económicos da população.

No que diz respeito ao tratamento, usámos no 1º período do nosso estudo, campos separados com Roentgenerapia de Ortovoltagem sobre as áreas ganglionares envolvidas mais

superficiais e a Telecobaltoterapia sobre as mais profundas, com doses relativamente baixas, em combinação com uma monoquimioterapia sequencial que foi administrada em 70% dos casos; no 2º período (a partir de 1970) começámos a técnica dos campos extensos usando cobaltoterapia em todos os casos, pois foram adquiridos nessa altura, várias unidades de megavoltagem.

Quanto à dose, passou a ser de 4000 cGy em cerca de 5 semanas com sobreimpressão de 1000 cGy, quando necessário.

Usámos nos Estádios I e II, o Mantle ou o Y invertido de acordo com a apresentação clínica e no Estádio III a Irradiação Total Ganglionar (TNI) sem janela esplénica.

Neste período, foi introduzida a poliquimioterapia com MOPP, tendo sido administrada em cerca de 80% dos doentes. Em todos os casos foi seguida a classificação clínica de Ann Arbor, pois a laparotomia foi apenas usada para *restaging* em 16 doentes. Os casos perdidos de vista e os falecidos de doença intercorrente foram considerados como falecidos de DH, na avaliação dos resultados.

Os resultados mostraram uma melhoria dos valores de sobrevida aos 5 anos no 2º período, não só para os estádios precoces como também para os estádios avançados (44,7% vs 71,1% e 34,3% vs 58,5%). O mesmo aconteceu relativamente às percentagens de recidivas verdadeiras que de 36,7% passou para 4,4% e à extensão da doença (69,4% vs 10,3%)^{5,6}.

Quanto aos resultados obtidos nas 60 crianças com DH de acordo com as modalidades usadas, os valores de sobrevida aos 5 anos foram de 87,5% para a RT combinada com MOPP; 80% para a RT com campos extensos e dose geralmente de 3000 a 4000 cGy, enquanto que o valor de sobrevida foi apenas de 44,4% para o grupo tratado no 1º período do nosso estudo.

Os valores de duração de remissão completa inicial, mostraram também diferenças entre os diferentes grupos. Assim, a sobrevida aos 5 anos livre de doença foi de 94,8% para a RT combinada com MOPP, 55% para a RT com campos extensos e apenas 27% para os casos tratados no 1º período do nosso estudo com campos envolvidos mais monoquimioterapia⁷.

Em 1980, iniciámos um protocolo consistindo, para os Estádios I e II, na RT com Mantle e 3 semanas depois irradiação dos gânglios para-aórticos com janela esplénica. Faziam excepção a este esquema: no Estádio I a apresentação cervical alta e as crianças em que usámos campos mais limitados. No Estádio II, a apresentação mediastínica em que geralmente usamos a poliquimioterapia como tratamento primário seguida de RT com dose moderada usando campos envolvidos. Os casos com histologia adversa e/ou com manifestações sistémicas (B) eram tratados com TNI ou com quimioterapia (QT) intensiva seguida de RT com dose moderada, sobre as áreas inicialmente envolvidas. A apresentação infradiafragmática em que seguimos o Y invertido quando os gânglios pélvicos ou inguinais estavam envolvidos e a TNI no envolvimento ganglionar para-aórtico.

No Estádio III_A era seguida a TNI com excepção da histologia adversa em que tal como nos Estádios III_B e IV, a QT era o tratamento primário seguido ou intercalado de RT sobre os *icebergs* ou lesões residuais, com dose moderada de 2500 a 3000 cGy em 2 a 3 semanas.

A QT utilizada consistia numa administração sequencial de MOPP, ABVD e CEP.

A revisão que recentemente fizemos de 26 casos com estádios clínicos (CS) I e II_A tratados de 1980 a 1983 seguindo este protocolo, mostraram uma melhoria dos resultados relativamente aos períodos anteriores, conforme mostraram os respectivos valores de sobrevida aos 5 anos:

- 44,7% para o 1º período
- 71,1% para o 2º período e
- 80,7% para o 3º período de estudo.

Na verdade, a DH tem atingido ultimamente valores de cura cada vez mais elevados não só para os estádios precoces com 84% a 95% respectivamente para a sobrevida de 5 anos após RT somente e RT+MOPP, segundo os ensaios efectuados por Rosenberg et al. nos estádios I_A e II_A, como também relativamente aos estádios avançados. Deste modo, torna-se cada vez mais importante, sem alterar os valores de cura, reduzir as complicações ou sequelas do tratamento, especialmente nas crianças, quer pela RT, evitando anomalias do crescimento e outros efeitos secundários, quer pela QT procurando esquemas menos tóxicos que o MOPP que é responsável pela posterior esterilidade e risco de segundos tumores, particularmente os linfomas de alto grau. Também as leucémias não linfocíticas, embora menos frequentes nas crianças, aparecem nos adultos com mais de 40 anos, com uma incidência de 6% segundo os resultados de Coltman e Dixon⁸.

Nos nossos resultados, verificámos que 6,8% das complicações consideradas graves foram atribuídas ao tratamento combinado. Duas crianças apresentaram atraso do crescimento após a RT com campos extensos.

Assim, como exemplo dos efeitos secundários nas crianças, apresentamos um doente que foi submetido, quando tinha 6 anos de idade, à irradiação ganglionar supradiafragmática combinada com MOPP, por apresentar um Estádio II_A tipo celularidade mixta; este rapaz encontra-se curado da sua DH mas decorridos 16 anos após o tratamento, desenvolveu um condrosarcoma da clavícula que foi recentemente operado; como sequelas da RT apresenta uma deformação evidente do esterno e certo atraso do crescimento do tronco (Fig. 1).

Com o fim de evitar os efeitos colaterais do tratamento, estão a ser efectuados, relativamente à Doença de Hodgkin das crianças, estudos cooperativos como os preconizados pelo Instituto Gustave-Roussy e o Hospital de Saint Louis em França, protocolos em que temos colaborado, tentando melhorar o prognóstico das formas graves e evitar tratar demais as formas de prognóstico favorável.

Desta maneira, nos estádios clínicos I_A e II_A, a RT é limitada às áreas envolvidas usando 2000 cGy em 2 semanas

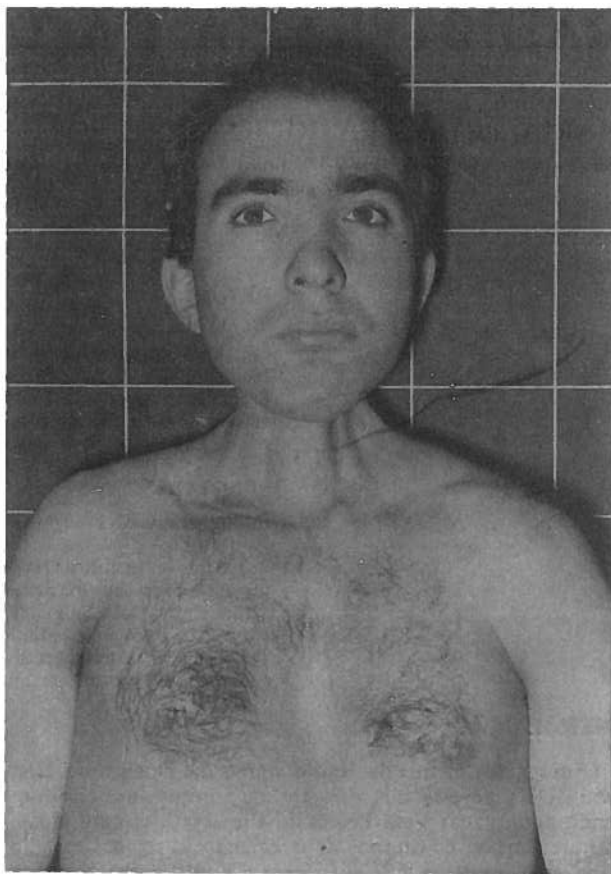


Fig. 1 — Aspecto das sequelas aparecidas num rapaz de 22 anos tratado aos 6 anos de idade com radioterapia supradiafragmática mais MOPP, por Doença de Hodgkin, CS II_A, tipo celularidade mixta.

associada à QT de acordo com uma randomização em que num dos ramos são administrados 2 ciclos de MOPP alternados com dois ciclos de ABVD e no outro ramo, 4 ciclos de ABVD. Este último ramo é seguido sem randomização na apresentação cervical alta do Estádio I_A.

Nas formas de pior prognóstico, também não há randomização, sendo administrados 3 ciclos de MOPP alternados com 3 ciclos de ABVD, além da RT com 2000 cGy sobre as áreas inicialmente envolvidas e sobre os gânglios lombo-aórticos e baixo.

No Estádio IV, a QT de manutenção é discutida individualmente em função da resposta à terapêutica inicial.

Quanto à Doença de Hodgkin nos adultos, muitos são os ensaios recentemente efectuados ou ainda em curso, não só na Europa como nos E.U.A.. Assim, os grupos de Stanford e do NCI comparam nos protocolos em curso, as diferentes técnicas de RT com esquemas de QT, associada ou não de RT com campos envolvidos. A sobrevida total parece igual, devido à terapêutica de recurso.

Os ensaios da EORTC, para os estádios precoces, mostram já que 3/4 destes doentes podem ser inicialmente tratados com RT segundo apropriado ajustamento dos campos^{2,9,10}.

Relativamente aos estádios avançados, os protocolos dos diferentes grupos cooperativos têm em vista o estudo do potencial valor da RT como esforço da QT.

Muitas são ainda as questões postas sobre a RT da DH, nomeadamente:

1 — Definição dos campos mais adequados, nos estádios precoces.

2—Comparação das técnicas de RT com a QT nos estádios precoces de mau prognóstico.

3—O papel da RT no envolvimento mediastínico sem invasão pulmonar.

4—O papel da RT nas localizações de tumor volumoso após QT primária, com definição da dose e volume adequado.

5—Potencial cura da RT das recidivas após QT primária.

Alguns deste problemas dependem de muitas variáveis de prognóstico.

Horwick e colaboradores¹¹ mostraram, por meio de uma análise multifactorial, que a idade e o estágio foram considerados variáveis de prognóstico independente para a sobrevida, apresentando os sintomas sistémicos (B) uma significância *border line*. Os outros factores, nomeadamente a histologia, o n.º de localizações ganglionares, o volume do envolvimento mediastínico e a velocidade de sedimentação, foram considerados co-variáveis também importantes na análise multifactorial de prognóstico.

A este respeito, o Comité da EORTC propôs três subgrupos para CS I e II de acordo com os factores de prognóstico, sendo diferente o protocolo terapêutico preconizado. Desta maneira, os casos com prognóstico favorável são caracterizados por:

- uma área envolvida
- idade inferior a 40 anos
- ausência de sintomas B
- VS inferior a 50 mm
- sexo feminino
- histologia PL ou EN
- relação M/T inferior a 0,35

Neste subgrupo de bom prognóstico o tratamento seguido é limitado à RT somente (Mantle + irradiação para aórtica com janela esplénica) com 36 Gy mais sobreimpressão, se necessário.

O grupo de prognóstico intermédio é caracterizado por:

- menos de 4 áreas ganglionares envolvidas
- idade inferior a 40 anos
- relação M/T inferior a 0,35

ou

- sintomas B
- VS inferior a 30 mm

ou

- ausências de sintomas B
- VS igual ou superior a 30 mm

Estes parâmetros são relativamente a ambos os sexos e diferentes tipos histológicos. Neste subgrupo, a RT consiste também no Mantle mais gânglios para-aórticos com janela esplénica, mas com 4000 cGy e sobreimpressão se necessário, sendo depois os casos randomizados com ou sem QT (dois ciclos de regime não leukemogénico).

Quanto ao subgrupo desfavorável é tratado primariamente pela QT com diferentes regimes em randomização, sendo a RT administrada apenas sobre os *icebergs*.

Na definição destes subgrupos da DH há contudo, pontos ainda a discutir como sejam: o volume das massas ganglionares, o n.º limite das áreas envolvidas entre os diferentes subgrupos, o limite de idade bem como o limite da relação mediastino/diâmetro torácico (M/T). Pois um maior refinamento dos indicadores de prognóstico, torna-se muito útil na escolha do tratamento inicial.

Como conclusão, desejamos salientar que a estratégia actual do tratamento da DH visa sobretudo não baixar os valores de cura ultimamente alcançados, mas reduzir a pato-

logia iatrogénica, procurando não tratar demais os subgrupos de bom prognóstico susceptíveis duma terapêutica menos agressiva pelo conhecimento da relação custo/benefício da RT e dos vários regimes de poliquimioterapia e ainda explorar novas estratégias para tratar com sucesso, pequenos subgrupos de mau prognóstico nos quais a mortalidade é ainda elevada.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a colaboração das equipas do Departamento de Radioterapia, da Clínica Oncológica VI e da Clínica de Pediatria Oncológica.

BIBLIOGRAFIA

1. BONADONNA G., SANTORO A., VALAGUSSA P.; Treatment Strategies for Hodgkin's Disease. *Seminars in Hematology*, 1988; 25: 51-57.
2. DAVIS S.; Hodgkin's Disease in the United States: A comparison of patient characteristics and survival in the centralised cancer patient data system and the surveillance epidemiology and end results program. *J. NCI.*, 1987; 78: 471.
3. GREEN M.R.; Hodgkin's Disease Comprehensive Textbook Oncology, ed. by Ar-Moossa, Rolson and Sehimpf. Baltimore, Williams & Williams, 1986; pg. 563-573.
4. TEILLET F.; *Maladie de Hodgkin. Hemopathies Malignes*, ed. par Robert Zittoun, 1987; pg. 403-424.
5. PATRÍCIO M.B., VILHENA M., PONTE M.A., CABRAL R., SIMÕES M.J., BRANCO F., RICARDO J.A.; The value of combined treatment in management of Hodgkin's Disease. *Journal of Japan Society for Cancer Therapy*, 1982; 17: 14-20.
6. PATRÍCIO M.B., RICARDO J.A., VILHENA M., BRANCO F., PONTE M.A., CABRAL R., NEVES M., VALENÇA de SOUSA; Hodgkin's Disease. Clinical Stages I, II and III (A, B): results of radiotherapy with or without Chemotherapy. *Journal of Surgical Oncology*, 1983; 24: 236-241.
7. PATRÍCIO M.B., VALENÇA de SOUSA; Hodgkin's Disease in Children: seventeen years experience at Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 1981; 48: 1550-1556.
8. COLTMAN C.A., DIXON D.O.; Second Malignancies Complicating Hodgkin's Disease. *Cancer Treatment Report*, 1982; 66: 1023-1033.
9. TUBIANA M., HENRY-AMAR M., VAN DER WERF-MESSING, HENRY M., ABBATUCCI J., et al.; A multivariate analysis of prognostic factors in early stages Hodgkin's Disease. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1985; 11: 23-30.
10. WASSERMAN T.H., TUBIANA M.; Lymphoma: Radiation Therapy in Lymphoma Treatment. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1988; 14: S187-S201.
11. HORWICH A., EASTON D., NOGUEIRA-COSTA R., LIEW K.H., COLMAN M., PECKMAN M.J.; An analysis of prognostic factors in early stages Hodgkin's Disease. *Radiotherapy and Oncology*, 1986; 7: 95-106.

Pedido de separatas:
 Maria Brites Patrício
 Departamento de Radioterapia
 Instituto Português de Oncologia
 de Francisco Gentil
 1093 Lisboa Codex

I CONGRESSO INTERNACIONAL SOBRE OS DESCOBRIMENTOS E A SAÚDE

Lisboa

10 a 13 de Setembro de 1990

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
E
ORDEM DOS MÉDICOS

TEMAS DO CONGRESSO

SECÇÃO I — A medicina na Europa Ocidental do século XV

Presidente: Dr. Roger French

- I.1 — As escolas de pensamento médico
- I.2 — A influência árabe
- I.3 — Aspectos nosológicos
- I.4 — As grandes epidemias
- I.5 — O arsenal terapêutico

SECÇÃO II — A medicina das grandes viagens marítimas

Presidente: Surgeon Vice-Admiral Sir James Watt

- II.1 — A patologia da grande viagem marítima
- II.2 — A terapêutica de bordo.

SECÇÃO III — O contacto com outras civilizações

Presidente: Dr. Vivian Nutton

- III.1 — Patologia importada e exportada
- III.2 — Terapêutica importada e exportada
- III.3 — O intercâmbio de conhecimentos médicos.

SECÇÃO IV — As instituições de assistência na doença

Presidente: Professor Coriolano Ferreira

- IV.1 — As instituições do Ocidente Europeu
- IV.2 — As instituições orientais
- IV.3 — A difusão do modelo português de assistência na doença

SECÇÃO V — Higiene e saúde pública na era dos descobrimentos

Presidente: Professor Francisco Cambournac

- V.1 — Medidas de higiene a bordo e em terra
- V.2 — A saúde pública em face dos descobrimentos e da colonização
- V.3 — Descobrimientos, colonização e modificações dos hábitos nutricionais

SECÇÃO VI — Aspectos económicos do comércio das drogas

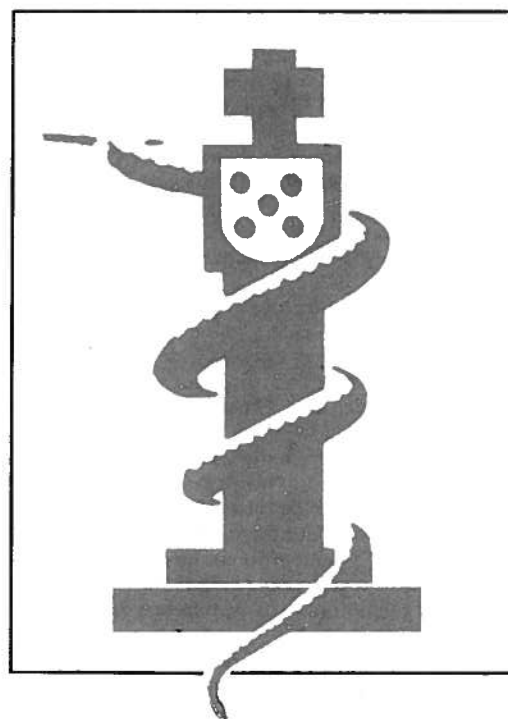
Presidente: Professor Vicente Pastor y Aldeguer

- VI.1 — O estado da questão antes dos descobrimentos
- VI.2 — As modificações resultantes dos novos circuitos comerciais

SECÇÃO VII — Saúde e problemas sociais na época dos descobrimentos

Presidente: Professor Alfredo Rasteiro de Campos

- VII.1 — Médicos, cirurgiões e boticários em face do poder político
- VII.2 — Médicos, cirurgiões e boticários em face dos problemas raciais
- VII.3 — Médicos, cirurgiões e boticários em face da escravatura
- VII.4 — Profissionais de saúde e conquista do direito de cidadania



• O I Congresso Internacional sobre os Descobrimientos e a Saúde, organizado pela Escola Nacional de Saúde Pública e pela Ordem dos Médicos, terá lugar em Lisboa, de 10 a 13 de Setembro de 1990. A organização deste Congresso representa um contributo para as Comemorações do Quinto Centenário dos Descobrimientos Portugueses.

• O Congresso é um encontro aberto a todos os interessados, que visa criar oportunidades para (a) a apresentação de trabalhos versando diferentes aspectos das profundas repercussões que os descobrimientos tiveram sobre a saúde no mundo e (b) fomentar o desenvolvimento de estudos nessa importantíssima área da história da medicina.

• Para o sucesso do Congresso será importante que os investigadores dedicados ao assunto apresentem comunicações originais relacionadas com os temas indicados na página seguinte. Todavia, dado que, em função do tempo disponível, o número das comunicações a incluir no programa será, necessariamente, limitado, há toda a vantagem em que os participantes interessados na apresentação de trabalhos enviem os resumos dos mesmos, tão cedo quanto possível, à Comissão Organizadora. Os trabalhos apresentados serão publicados em volume monográfico.

• Oportunamente, serão fornecidas mais informações sobre diversos assuntos relacionados com a realização do Congresso, nomeadamente sobre o programa social. Entretanto, quaisquer esclarecimentos adicionais poderão ser directamente pedidos por carta dirigida a

Comissão Organizadora do I Congresso
Internacional sobre os Descobrimientos e a Saúde
Escola Nacional de Saúde Pública
Av. Padre Cruz — 1966 LISBOA Codex (Portugal)