

ARTIGO ORIGINAL

# Avaliação dos resultados do tratamento de pacientes portadores de linfoma de Hodgkin com esquema ABVD em primeira linha

*Therapeutic results of patients with Hodgkin's Lymphoma treated with first line ABVD chemotherapy*

Gustavo Costa Baumgratz Lopes<sup>1</sup>, Wagner Brant Moreira<sup>2</sup>, Aleida Nazareth Soares<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico, Serviço de Oncologia, Santa Casa de Belo Horizonte, MG.

<sup>2</sup> Médico, Serviço de Oncologia, Santa Casa de Belo Horizonte, MG.

<sup>3</sup> Estatística, Serviço de Oncologia, Santa Casa de Belo Horizonte, MG.

## PALAVRA-CHAVE

Linfoma de Hodgkin;  
ABVD; tratamento;  
quimioterapia;  
resposta; sobrevida.

## RESUMO

**Introdução:** O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia rara que tem importância clínica por ser curável em mais de 75% dos casos. Hoje, o tratamento padrão para a maioria dos pacientes é o esquema ABVD, associado ou não a radioterapia. O objetivo deste estudo é avaliar os resultados do tratamento para este esquema em um centro clínico comunitário e compará-los aos publicados na literatura médica. **Materiais e Métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo, do tipo série de casos, com pacientes portadores de LH tratados nos Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (SOC-SCMBH) e Centro de Quimioterapia Antiplástica e Imunoterapia (CQAI) com ABVD em primeira linha. **Resultados:** Foram analisados 105 pacientes tratados com ABVD em primeira linha entre 1988 e 2009, com seguimento mediano de 60,8 meses; 56,1 % deles apresentavam doença inicial (EC I e II). Os índices de remissão completa (RC) foram maiores em pacientes com doença inicial (98,3 %), que naqueles com doença nos estágios III e IV (78,3 % -  $p=0,001$ ). As taxas de sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida livre de falha (SLF), em 5 anos, para doença inicial foram respectivamente 98,2%, 93,5%, 88,3% e os para os pacientes com doença avançada foram 79,7%, 78,0%, 64,0%. A comparação entre estes grupos obteve significância estatística apenas para SG e SLF. Na SLD não foi observada diferença estatística ( $p=0,051$ ). **Conclusão:** Os achados de RC, SG, SLD e SLF foram comparáveis aos da literatura.

## KEYWORDS

Hodgkin's Lymphoma,  
ABVD, treatment,  
chemotherapy,  
response, survival

## ABSTRACT

**Introduction:** Hodgkin's Lymphoma (HL) is a rare neoplasm with clinical importance, since it is curable in more than 75 % of cases. Today, ABVD is the gold standard chemotherapy for first line treatment in most of the cases, associated or not with radiotherapy. The objectives were to study response rate, overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and failure-free survival (FFS) and compare them with the published results. **Materials and Methods:** This is a retrospective serie of cases with HL diagnosis treated with first line ABVD chemotherapy in Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (SOC-SCMBH) and Centro de Quimioterapia Antiplástica e Imunoterapia (CQAI) in Brazil. **Results:** 105 patients treated with first line ABVD between 1988 and 2009 were evaluated, with a median follow up of 60.8 months, 56.1 % of witch had initial disease (CS I or II). The complete remission rate (CR) was better for patients with initial disease (98.3%) than for those with stages III or IV disease (78.3 % -  $p=0.001$ ). OS, DFS and FFS rates in 5 years for initial disease were, respectively, 98.2%, 93.5%, 88.3%, and, for advanced disease, 79.7%, 78.0%, 64.0%. The comparison for these groups was statistically significant for OS and FFS. No statistic difference was observed for DFS ( $p=0.051$ ). **Conclusion:** The clinical findings for OS, DFS and FFS were comparable to those from literature.

RECEBIDO: 19/03/2011 | ACEITO: 21/11/2011

## ■ INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia rara que envolve o sistema linfático e representa cerca de 1 % de todas neoplasias.<sup>1</sup> Constitui sua apresentação clínica o surgimento de linfonodomegalia isolada ou generalizada, que pode estar associada ao acometimento de outros órgãos do sistema imunológico – em especial o baço – e, também de órgãos extralinfáticos tais como pulmão, fígado, ossos, entre outros. Podem existir também sintomas constitucionais, como sudorese noturna, perda de peso e febre, que quando associados à doença são chamados de Sintomas B (sint. B). As estimativas de incidência e mortalidade para esta doença são 8.490 casos novos e 1.320 mortes para o ano de 2010 nos EUA<sup>2</sup> e 2.870 novos casos e 431 mortes para o ano de 2009 no Brasil.<sup>3</sup> A maioria dos pacientes é diagnosticada entre 15 e 30 anos e há outro pico de diagnóstico após 55 anos de idade.

A classificação da OMS divide o LH em 2 tipos histológicos principais: linfoma de Hodgkin, predominância linfocítica nodular (LHPLN) e linfoma de Hodgkin clássico (LHC). O LHC é subdividido em 4 subtipos: esclerose nodular, rico em linfócitos, celularidade mista e depleção linfocítica.<sup>4</sup> Nos países ocidentais LHC corresponde a 95 % dos casos de LH, sendo o subtipo esclerose nodular o mais comum, perfazendo 60 – 70 % dos casos.

O LH é comumente dividido na prática clínica em doença inicial (estádios I e II) e doença avançada (estádios III e IV). Alguns centros subdividem estes dois grupos de acordo com fatores prognósticos. Na doença inicial, o grupo de pacientes que apresenta um ou mais dos seguintes fatores é considerado desfavorável: sint. B (febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , sudorese noturna, perda de peso  $\geq 10\%$  nos últimos 6 meses), doença extranodal, bulky disease ( $\geq 10$  cm ou  $>33\%$  do diâmetro torácico na radiografia de tórax), 3 ou mais sítios de envolvimento nodal, VHS  $\geq 50$  mm (sem sint. B) ou  $\geq 30$  mm (com sint. B).<sup>5</sup> Na doença avançada, é considerado desfavorável o grupo que apresenta 3 ou mais dos seguintes fatores: albumina  $< 4.0$  g/dL, hemoglobina  $< 10.5$  g/dL, sexo masculino, idade  $\geq 45$

## ■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Gustavo Costa Baumgratz Lopes  
QN 203, Bloco D, ap. 603, Asa Norte, Brasília-DF. CEP: 70833-040  
Telefones: (61) 8165 5154 ou (31) 9973 2909;(celulares)  
(61) 3043 2250 (comercial)  
(61) 3043 2261 (fax)  
gustavobaumgratz@terra.com.br

Wagner Brant Moreira  
Rua Dr. Antônio Mourão Guimarães nº 30, bairro Cachoeirinha, Belo Horizonte-MG. CEP: 30210-000  
Telefones: (31) 99834028 (celular) e (031)35192200 (comercial e fax)  
wbrant@cqai.com.br

Aleida Nazareth Soares  
Rua Dr. Antônio Mourão Guimarães nº 30, bairro Cachoeirinha, Belo Horizonte-MG. CEP: 30210-000  
Telefones: (031) 9974 9074 (celular) e (031)35192282 (comercial e fax)  
ansoares@cqai.com.br

anos, EC IV, WBC  $\geq 15,000/\text{mm}^3$ , e linfócitos  $< 600/\text{mm}^3$  ou  $< 8\%$  do total WBC.<sup>6</sup>

O esquema ABVD foi desenvolvido na Itália no início da década de 1970 e publicado em 1975.<sup>7</sup> Ele consiste na associação das drogas: adriamicina, bleomicina, vincristina e dacarbazina (TABELA 1), com diferentes mecanismos de ação e sem resistência cruzada entre elas. Seu perfil de toxicidade tardia é mais favorável (menor toxicidade gonadal e menos casos leucemia secundária), e apresenta resultados semelhantes (e em alguns estudos superiores) ao do esquema MOPP, no tratamento do LH.

**Tabela 1. Esquema ABVD**

Droga	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Via de infusão	Dias	Ciclos
Adriamicina	25	EV	1 e 15	
Bleomicina	10	EV	1 e 15	28 em
Vinblastina	6	EV	1 e 15	28 dias
Dacarbazina	375	EV	1 e 15	

Inicialmente, o esquema ABVD foi utilizado em segunda linha, após falha do esquema MOPP. Publicado 1987, um estudo comparou ABVD e MOPP em primeira linha associados à radioterapia com resultados ligeiramente superiores e menor toxicidade para os pacientes que fizeram ABVD.<sup>8</sup> Outros estudos corroborando estes dados foram publicados no início da década de 1990, e a partir de então o esquema ABVD tornou-se o padrão ouro para o tratamento desta doença.

Houve então o interesse de avaliar os resultados com este esquema de poliquimioterapia na prática clínica diária dentro de nosso centro comunitário. Este tipo de estudo tem importância vital para a instituição em que é realizado, pois avalia os seus resultados para um determinado tratamento, em determinada doença. Estes podem, então serem comparados aos resultados de outras instituições, e aos de estudos clínicos randomizados, obtendo-se assim indicadores de qualidade para a instituição, e abrindo a possibilidade para a investigação e detecção de aspectos que poderiam ser aprimorados com objetivo de melhorar os resultados. A escolha de avaliar exclusivamente o esquema ABVD em primeira linha foi feita por este esquema ter se tornado padrão ouro no tratamento do LH a partir da década de 1990, sendo consolidado em nosso meio a partir dos anos 2000. Com a avaliação de um esquema específico, a comparação com os resultados de braços de estudos que fizeram este mesmo esquema se torna direta e de maior qualidade.

O objetivo deste trabalho é avaliar, através de estudo retrospectivo, do tipo série de casos, os resultados do tratamento em pacientes portadores de linfoma de Hodgkin, registrados no Centro de Estudos e Pesquisa Oncológicas de Minas Gerais (CEOMG) e tratados pelo pelos serviços de oncologia dos Hospitais Belo Horizonte (HBH) e Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (SCMBH) com o esquema ABVD em pri-

meira linha, no período de setembro de 1973 a dezembro de 2009, analisando: taxa de resposta e sobrevida global, livre de doença e livre de falha e compará-los aos publicados na literatura médica.

#### ■ MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo do tipo série de casos, baseado em prontuários de pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin registrados no Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas de Minas Gerais (CEOMG), admitidos no período de setembro de 1973 a dezembro de 2009 e que realizaram tratamento nos hospitais Santa Casa de Belo Horizonte e Hospital Belo Horizonte. Foi realizado seguimento pela revisão de prontuário destes pacientes até março de 2011.

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico anatomopatológico de Linfoma de Hodgkin em qualquer estágio clínico, virgens de tratamento e que tenham sido submetidos, após a admissão, a pelo menos 1 ciclo (D1 e D15) de quimioterapia em primeira linha com o esquema ABVD, associado ou não a radioterapia sequencial.

Como o diagnóstico inicial dos pacientes foi realizado em diversos laboratórios de anatomia patológica diferentes – este sempre foi confirmado pelo patologista de nossa instituição através de revisão de lâmina. Nos casos mais recentes, principalmente a partir do ano 2005 – a confirmação foi realizada por imunohistoquímica.

Foram considerados critérios de exclusão para o estudo: a transferência para outros serviços de oncologia após o início do tratamento, a realização de quimioterapia em outros serviços (pacientes cadastrados no CEOMG apenas para radioterapia e que realizaram quimioterapia em outros locais), realização de menos de um ciclo de ABVD, quimioterapia prévia em outro serviço de oncologia, e ausência de confirmação anatomopatológica de Linfoma de Hodgkin.

Os dados foram colhidos através de ficha de levantamento e abordavam:

- Características epidemiológicas dos pacientes;
- Data do diagnóstico;
- Critérios para estadiamento;
- Estadiamento clínico e patológico final (conforme Sistema Ann Arbor);
- Data do início do tratamento;
- Tipos de tratamento realizados, bem como o tipo de QT e de RT (para primeiro, segundo e terceiro tratamento);
- Resposta obtida com cada tratamento;
- Toxicidade (segundo critérios de toxicidade do OMS9);
- Ocorrência de recidiva ou progressão e data da mesma;
- Realização de segundo e terceiro tratamentos (e especificações sobre cada tratamento);
- Estado atual do paciente;
- Sobrevida global (SG), Sobrevida livre de doença (SLD) e Sobrevida livre de falha (SLF) em meses;

A seleção de pacientes foi realizada através da revisão das fichas de pacientes já incluídos e registrados em um banco de

dados de levantamento prévio do CEOMG (entre os anos de novembro de 1973 e dezembro de 1999) que estava atualizado até o ano de 2000. Nele estavam incluídos todos portadores de LH registrados no CEOMG independente do tratamento realizado. Deste banco de dados, foram selecionados os pacientes que realizaram ABVD em primeira linha e que cumpriam os outros critérios de inclusão. Foi realizada revisão dos prontuários escolhidos com atualização dos mesmos até a data de seguimento final (março de 2011), sendo recalculados e revisados todos os dados de SG, SLD, e calculados os de SLF e taxa de resposta (que não faziam parte do levantamento original). Além disto, foram recuperados e revisados todos os prontuários registrados com LH no CEOMG entre janeiro de 2000 e dezembro de 2009, com preenchimento de ficha de coleta de dados de todos pacientes independente do tratamento realizado. A ficha utilizada para este segundo período (2000 a 2009) foi a mesma utilizada no banco pré-existente. Depois de completada a coleta de dados para o período de 2000 a 2009, todos pacientes foram incluídos em banco de dados único, de onde foram selecionados os pacientes que realizaram ABVD em primeira linha e que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, e calculados taxa de resposta, SG, SLD e SLF.

O estudo incluiu todos os pacientes registrados no CEOMG entre 1973 e 2009 com Linfoma de Hodgkin, que foram tratados com o esquema ABVD em primeira linha e que atendiam aos critérios de inclusão.

Como a maioria dos estudos da literatura agrupa os pacientes em doença inicial (EC I e II) e doença avançada (EC III e IV), além da análise conjunta de todos pacientes incluídos, foi realizada também análises destes grupos separadamente, para maior acurácia nas comparações.

O processamento estatístico foi realizado no software SPSS versão 18.0. Primeiramente, foram analisadas de maneira descritiva as características epidemiológicas da amostra e que incluíam distribuição dos casos por cor, sexo, idade, histologia, presença de sintomas B, e estadiamento. Em seguida, foram analisadas, as características relacionadas ao tratamento realizado como presença de toxicidade grau 3 e 4 (em particular anemia, leucopenia, plaquetopenia, neutropenia e infecção – por serem informações mais fidedignas no levantamento), número de ciclos de ABVD (agrupados em 1 a 4; 5 e 6; 7 e 8 ciclos) e realização de radioterapia sequencial. Posteriormente avaliou-se a taxa de resposta (remissão completa) e foram realizados cruzamentos entre características descritas e resposta. Por fim, foram calculadas as sobrevidas de toda a amostra, e dos agrupamentos por estadiamento, sendo estas comparadas (EC I e II em relação aos EC III e IV). A toxicidade foi avaliada de acordo com critérios da OMS<sup>9</sup>.

Para avaliação da remissão completa (RC) foram reavaliados exames que ao estadiamento encontravam-se alterados (tomografia computadorizada, biopsia de crista ilíaca, exame clínico) que deveriam estar inalterados. Grandes massas com regressão importante, porém com imagem residual estável

e ausência de quaisquer outros sinais de doença ativa (RC não-confirmada ou uRC pelos critérios de Cotswolds) foram agrupados como remissão completa.

Taxa de resposta foi definida pela fração dos pacientes que foram considerados em remissão completa; sobrevida global (SG), como o tempo decorrido do início do tratamento até a data do estado atual – sendo considerado evento o óbito por qualquer causa; sobrevida livre de doença (SLD), como tempo decorrido da data em que o paciente foi considerado em remissão completa até o estado atual ou a recidiva – sendo considerado evento a recidiva; e sobrevida livre de falha (SLF), como o tempo decorrido do início do tratamento até a data da progressão, recidiva, óbito por qualquer causa ou data do estado atual – sendo considerados eventos a recidiva, progressão e óbito por qualquer causa. Na SLD os óbitos em pacientes sem doença ativa (LH) foram censurados.

Os cruzamentos entre os grupos de estadiamento e a variável taxa de resposta foram testados através do qui-quadrado para estabelecer a significância estatística das análises feitas. As curvas de SG, SLD e SLF foram calculadas pelo método de Kaplan Meier e os achados comparados através do teste de Log-Rank. Ao estimar SG, SLD SLF medianas, foi usado intervalo de confiança de 95%. O nível de significância utilizado em todos os testes foi de 5 %.

#### ■ RESULTADOS

No estudo foram incluídos um total de 105 pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin que realizaram quimioterapia com o esquema ABVD em primeira linha, com seguimento mediano de 60,8 meses.

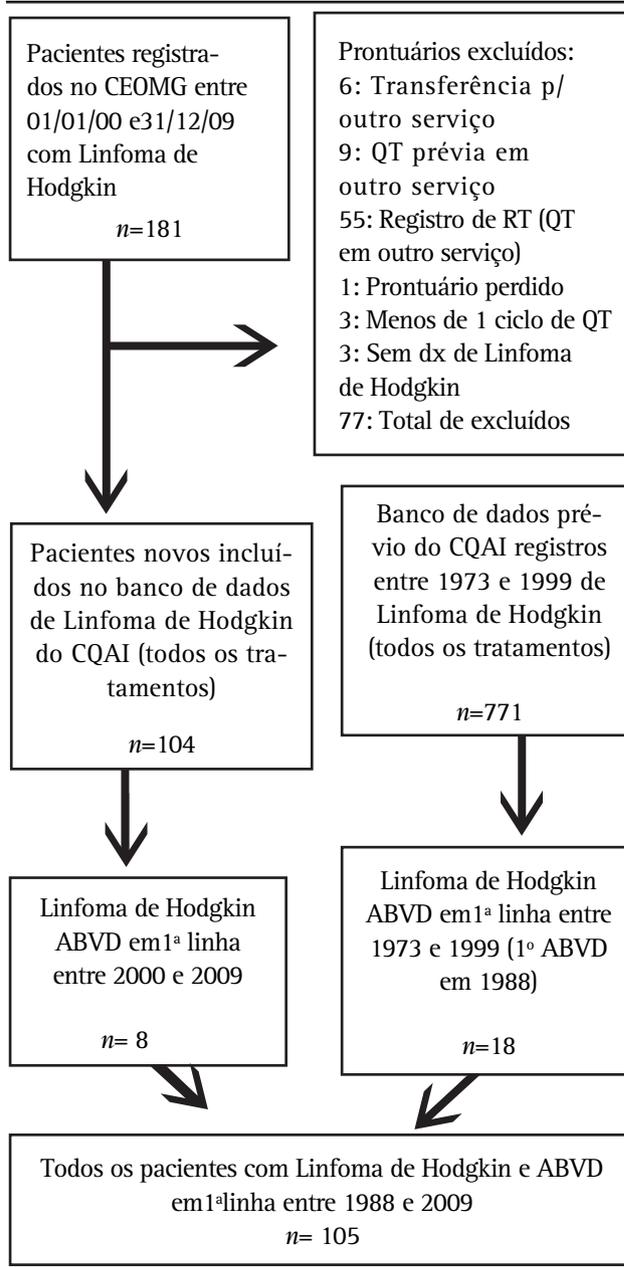
Foram revisados 181 prontuários registrados com diagnóstico de LH entre 01/01/00 e 31/12/09 e destes, 77 não foram incluídos no banco de dados. Os motivos para não inclusão foram: em 6 casos, transferência para outro serviço de oncologia; em 9, realização de tratamento prévio em outro serviço; em 55, registro apenas para radioterapia com tratamento em outro serviço; em 1, o fato de o prontuário não ter sido encontrado no arquivo; em 3, realização de menos de 1 ciclo de quimioterapia; em 3, ausência de diagnóstico de LH confirmado. Restaram então para esse período de 2000 a 2009 104 pacientes que foram incluídos no banco de dados geral, e destes 87 fizeram ABVD em primeira linha e foram incluídos no estudo. No banco de dados prévio do período de 1973 e 1999 havia 771 pacientes, e 18 deles fizeram o esquema ABVD em primeira linha e foram incluídos no estudo totalizando assim os 105 pacientes analisados. O fluxograma da inclusão encontra-se na FIGURA 1.

#### ■ CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

A distribuição entre os sexos foi homogênea, sendo encontrado na amostra 50,5 % de homens. A idade foi avaliada em grupamentos de 0 a 19 anos que somaram 42,9% dos casos;

de 20 a 60 anos, 52,4 % dos casos; e mais de 60 anos, 4,8 % dos casos. O subtipo histológico mais comum foi esclerose nodular com 65,7 % dos casos, seguido por celularidade mista com 15,2 % dos casos. Sintomas B estavam presentes em 57,1 % dos pacientes da amostra, e 56,2 % apresentavam estágio clínico inicial (EC I e II) e 43,8 % estágio clínico avançado. Todas as características epidemiológicas estão descritas na TABELA 2.

FIGURA 1. Fluxograma de inclusão de pacientes



Quanto às características relacionadas ao tratamento, a toxicidade grau 3 e 4 para anemia, plaquetopenia, leucopenia, neutropenia e infecção ocorreu em respectivamente em 4,0 %, 1,0 %, 15,3 %, 52,4% e 6,7 % dos casos. O número de ciclos teve a seguinte distribuição: 27,6 % fizeram de 1 a 4

**Tabela 2. Características epidemiológicas dos pacientes**

Característica	n	(%)	Mediana
Cor			
Branco	71	(67,6)	-
Não-branco	33	(31,4)	-
Sexo			
Masculino	53	(50,5)	-
Feminino	52	(49,5)	-
Idade(anos)			27,0
0 - 19	45	(42,9)	-
20 - 59	55	(52,4)	-
≥ 60	5	(4,8)	-
Histologia			
Celularidade mista	16	(15,2)	-
Depleção linfocitária	3	(2,9)	-
Esclerose nodular	69	(65,7)	-
Predominância linfocitária.	10	(9,5)	-
SI	7	(6,7)	-
Sintomas B			
Sim	60	(57,1)	-
Não	45	(42,9)	-
Estadiamento			
I e II	59	(56,2)	-
III e IV	46	(43,8)	-

ciclos, 60,0 % fizeram 5 ou 6 ciclos, 12,4 % fizeram 7 ou 8 ciclos. Radioterapia sequencial foi realizada em 64,8 % dos casos. Os dados relativos ao tratamento estão pormenorizados na TABELA 3.

#### ■ CRUZAMENTOS COM A VARIÁVEL TAXA DE RESPOSTA

Para avaliar a importância de determinadas variáveis no tratamento com ABVD nos portadores de LH, foram realizados cruzamentos com a variável resposta, e foram considerados respondedores para esta análise apenas os pacientes que entraram em remissão completa (RC).

Dos 105 pacientes analisados 94 atingiram RC, o que representa 89,5 % dos casos. O cruzamento com a variável grupamento de estágio clínico (EC I e II versus III e IV) nos mostra que dos 58 pacientes com EC I e II apenas 1 não atingiu RC (1,7 %), enquanto nos EC III e IV 10 não atingiram RC (21,7%), diferença estatisticamente significativa. ( $p = 0,001$ ). (TABELA 4).

O cruzamento com a variável grupamento de idade mostrou que dos 45 pacientes entre 0 e 19 anos, 3 (6,7 %) não alcançaram RC, dos 55 pacientes entre 20 e 59 anos, 6 (10,9 %) não alcançaram RC, e nos cinco pacientes com idade maior ou igual a 60 anos, 2 (40 %) não atingiram RC. Por representar um grupo

**Tabela 3. Características relacionadas ao tratamento**

Característica	n	(%)	
Toxicidade graus 3 + 4			
Anemia	71	(67,6)	-
Plaquetopenia	33	(31,4)	-
Leucopenia			
Neutropenia	53	(50,5)	-
Infecção	52	(49,5)	-
Número de ciclos			
1-4	29	(60,0)	-
5 e 6	63	(60,0)	-
8 e 7	13	(12,4)	-
Radioterapia			
Sim	63	(64,8)	-
Não	37	(35,2)	-

Estadiamento	RC	Não RC	Total
I e II	58 (98,3 %)	1 (1,7 %)	59 (100 %)
III e IV	36 (78,3 %)	10 (21,7 %)	46 (100 %)
Total	94 (89,5 %)	11 (10,5 %)	105 (100 %)

$P = 0,001$

muito pequeno, o cruzamento foi realizado sem incluir o grupo com idade maior ou igual a 60 anos, e nesta comparação não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,461$ ). (TABELA 5) A análise com a inclusão do grupo com idade maior que 60 anos manteve-se sem diferença estatística, porém com uma tendência a diferença ( $p=0,069$ ).

**Tabela 5. Cruzamento taxa de resposta e idade**

Idade (anos)	RC	Não RC	Total
0 - 19	42 (93,3 %)	3 (6,7 %)	45 (100 %)
20 - 59	49 (89,1 %)	6 (10,9 %)	55 (100 %)
Total	91 (91,0 %)	9 (9,0 %)	100 (100 %)

$P=0,461$

Dos pacientes incluídos no estudo, 60 (57,1 %) apresentaram sintomas B e destes 9 não entraram em RC, enquanto dos 45 pacientes sem sintomas B, apenas 2 não entraram em RC. Esta diferença não atingiu significância estatística ( $p=0,08$ ). (TABELA 6).

**Tabela 6. Cruzamento taxa de resposta e sintomas B**

Sintoma B	RC	Não RC	Total
Não	43 (95,6 %)	2 (4,4 %)	45 (100 %)
Sim	51 (85,0 %)	9 (15,0 %)	60 (100 %)
Total	94 (89,5 %)	11 (10,5 %)	105 (100 %)

$P=0,08$

#### ■ ANÁLISE DAS SOBREVIDAS

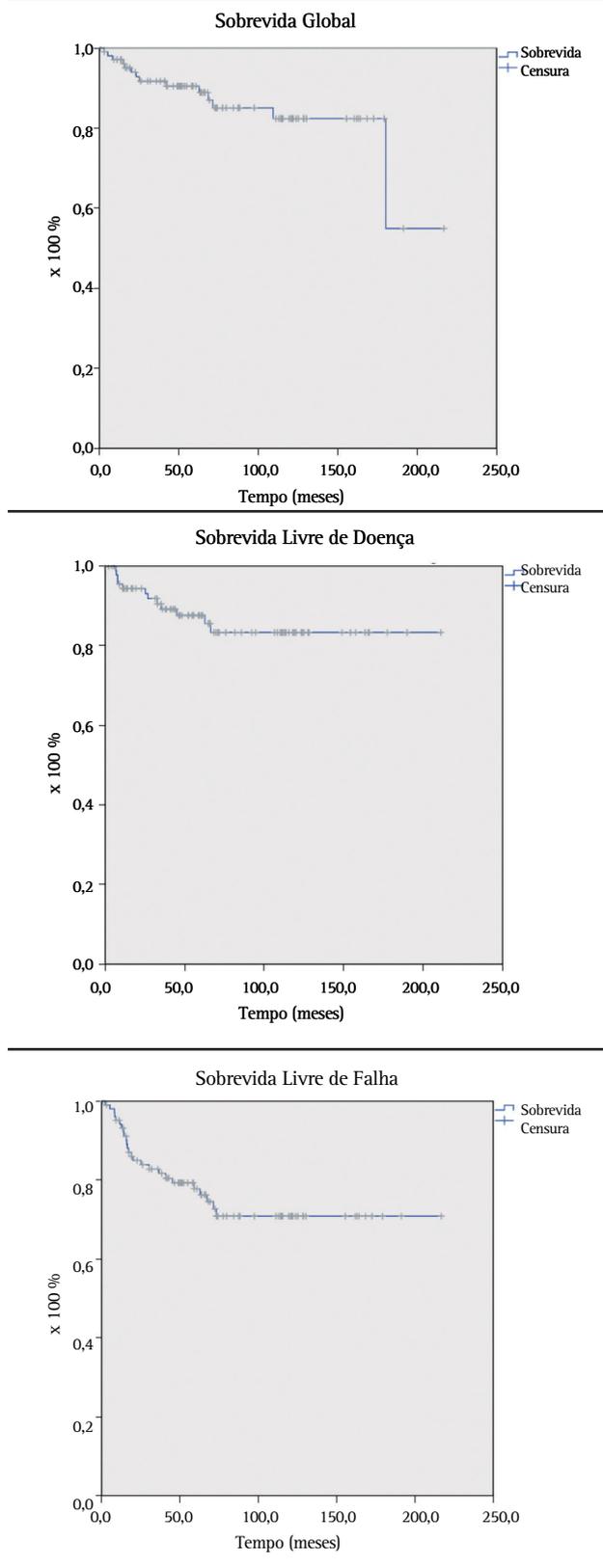
A sobrevida global (SG) nos 105 pacientes incluídos foi de 90,5 % em 5 anos e 82,4 % em 10 anos. A sobrevida livre de doença (SLD) foi de 87,6 % em 5 anos e 83,3 % em 10 anos e a Sobrevida livre de falha (SLF) foi de 77,8 % em 5 anos e 70,9 % em 10 anos (FIGURA 2). O tempo de seguimento mediano foi de 60,8 meses.

As sobrevidas foram comparadas também separadamente para os grupos EC I e II (inicial) e EC III e IV(avançado). Para o grupo de estadio inicial, as SG, SLD e SLF foram respectivamente 98,2 %, 93,5 %, 88,3 % em 5 anos. Para o grupo de estadio avançado as SG, SLD e SLF foram respectivamente 74,7 %, 78,0 %, 64,0 % em 5 anos. A comparação entre as curvas destes grupos (EC I e II versus EC III e IV) teve diferença com significância estatística para SG e SLF ( $p=0,004$  e  $p=0,001$ , respectivamente). E ficou no limite da significância para SLD ( $p=0.051$ ). (FIGURA 3)

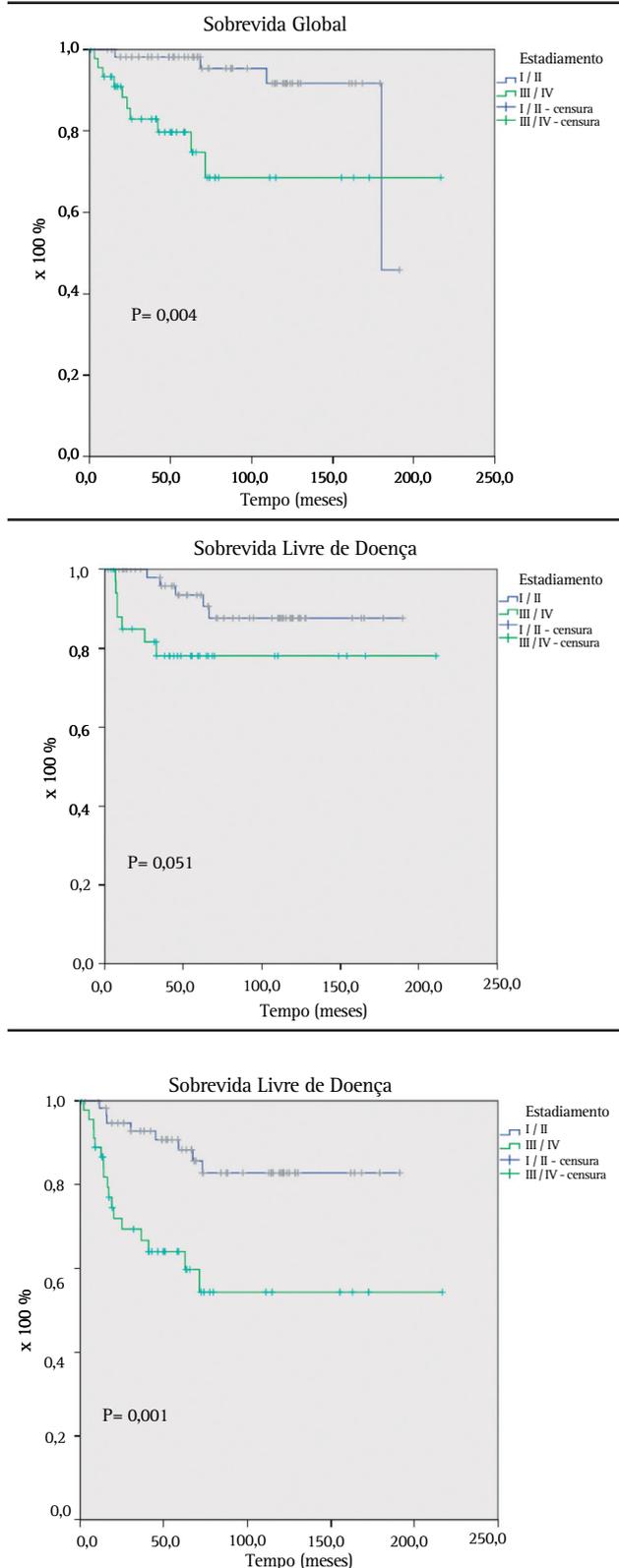
Foram encontrados apenas 2 óbitos por toxicidade relacionada ao tratamento, e 6 casos de segunda neoplasia (2 casos de linfoma não Hodgkin, 2 casos de LMA, 1 caso de neoplasia indiferenciada metastática e 1 caso de câncer de mama).

#### ■ DISCUSSÃO

Em registros históricos a sobrevida do linfoma de Hodgkin, seguindo seu curso natural, era de menos de 10 % em 5 anos.<sup>10</sup> Em torno de 1940, a mecloretamina se mostrou como droga ativa, mas com resultados desanimadores como terapia isolada. Apenas na década de 1960, investigadores do Instituto Nacional do Câncer dos EUA desenvolveram um esquema de poliquimioterapia eficaz: MOMP (mecloretamida, vincristina, metotrexato e prednisona)<sup>11</sup>, que foi em seguida substituído pelo esquema MOPP, com procarbazina substituindo metotrexato.<sup>12</sup> Com os resultados deste esquema de poliquimioterapia, venceu-se o conceito de que a sobrevida seria reduzida com a utilização de várias drogas combinadas em primeira linha. Desde então, a doença, mesmo avançada, passou a ser curável em cerca de 75 % dos casos. Em seguida, novos esquemas de poliquimioterapia, associados ou não a radioterapia, foram desenvolvidos com o objetivo de aumentar a taxa de sobrevida e reduzir a toxicidade do tratamento. A toxicidade ao esquema MOPP é relacionada principalmente ao risco aumentado de infertilidade, que na faixa etária entre

**FIGURA 2. Gráficos de SG, SLD e SLF em todos os casos**

**Legenda:** Gráficos Kaplan-Meier de sobrevida global, sobrevida livre de falha em todos os pacientes incluídos no estudo.

**FIGURA 3.** Gráficos de SG, SLD e SLF

**Legenda:** Gráficos Kaplan-Meier de sobrevida global, sobrevida livre de doença sobrevida livre de falha com análise separada de pacientes com estágio inicial (I e II) e avançado (III e IV) e comparação entre esses grupos.

15 e 30 anos se torna um problema; e de segundas neoplasias – em especial síndrome mielodisplásica e leucemia aguda.

O esquema ABVD foi desenvolvido na Itália no início da década de 1970 e publicado em 1975.<sup>7</sup> Seu perfil de toxicidade tardia é mais favorável (menor toxicidade gonadal e menos casos leucemia secundária), e apresenta resultado semelhante (e em alguns estudos superiores) ao do esquema MOPP.

Inicialmente, o esquema ABVD foi utilizado em segunda linha, após falha do esquema MOPP. Publicado 1987, um estudo comparou ABVD e MOPP em primeira linha associados à radioterapia com resultados ligeiramente superiores e menor toxicidade para os pacientes que fizeram ABVD.<sup>8</sup> Outros estudos corroborando estes dados foram publicados no início da década de 1990, e a partir de então o esquema ABVD tornou-se o padrão ouro para o tratamento desta doença.

Vários estudos após a década de 1990 foram realizados comparando tratamento com o esquema ABVD como braço controle de novos esquemas experimentais. Observando-se os resultados do braço que fez ABVD nestes estudos pode-se obter uma faixa de valores esperados para um estudo clínico. Nos grupos que fizeram ABVD, a sobrevida global variou entre 87 e 99 % na doença inicial e entre 73 e 90 % na doença avançada. As sobrevidas livre de falha (ou evento) e livre de doença variaram entre 86 e 97 % na doença inicial; e entre 61 a 78 %, na avançada. O tempo de observação destes resultados variou de 28 meses a 10 anos conforme demonstrado nas TABELAS 7 e 8.

Essas informações são importantes para a comparação com os resultados da prática clínica em nosso meio, sendo a avaliação comparativa o escopo deste estudo.

Os resultados obtidos neste estudo foram muito semelhantes aos encontrados na literatura médica, pela comparação com os dados encontrados nas tabelas que agruparam os estudos clínicos. A SG em 5 anos de 98,2 % e 74,7 % para EC inicial e avançado respectivamente estão dentro da variação encontrada: 87 a 99% para EC inicial e 73 a 90 % para doença avançada. A comparação com SLF e SLD é mais difícil de ser realizada, pois cada estudo utiliza-se de indicador diferente para este tipo de análise, alguns avaliando sobrevida livre de eventos ou sobrevida livre de progressão que apresentam algumas diferenças conceituais. Contudo os resultados para estes grupos costumam ser semelhantes. Portanto, se considerarmos uma variação de 86 a 97 % para doença inicial e 61 a 78 % para doença avançada em 5 anos neste grupo de variáveis, os resultados deste trabalho também são compatíveis aos da literatura, pois obtivemos SLD e SLF em 5 anos de 93,5 % e 88,3 % para doença inicial e 78,0 % e 64,0 % para doença avançada.

Como esperado a grande maioria dos casos incluídos (87 de 105 casos ou 82,8 %) foram de pacientes registrados após o ano de 2000, período a partir do qual o esquema ABVD passou a ser considerado como padrão ouro no tratamento de primeira linha para linfoma de Hodgkin.

**Tabela 7. Estudos contendo braço com esquema ABVD em EC iniciais**

Estudo	Eligibilidade	Regime terapêutico	N	Resultado
MSKCC <sup>13</sup>	EC IA – IIB; IIIA sem bulky mediastinal, retroperitoneal ou periférico > 10 cm	A: ABVDx6 B:ABVDx6 + Mantle ou Y invertido RT (36 Gy) ; STLI/TLI P/ EC III A	152	SLF: A: 81 %, B: 86%, <i>p</i> =NS, SG: A:90%; B: 97% : <i>p</i> =NS
GHSB HD7 <sup>14</sup>	EC IA- IIB, sem bulky mediastinal, doença esplênica ou extranodal, VHS ≥ 50 mm em A, e ≥ 30 mm em B, ou ≥ áreas envolvidas	A: RT isolada STLI 30 Gy + IFRT 40 Gy B: ABVDx2 + RT como em A	571	Em 7 anos: SLF A: 67% e B: 88% <i>p</i> >.001 SG A:92%; B: 94%, <i>p</i> =NS
GHSB HD10 <sup>15</sup>	EC IA- IIB, sem bulky mediastinal, doença esplênica ou extranodal, VHS ≥ 50 mm em A, e ≥ 30 mm em B, ou ≥ áreas envolvidas	A: ABVDx2+IFRT (30 Gy) B: ABVDx2+IFRT (20 Gy) C: ABVDx4+IFRT (30) 131 Gy) D: ABVDx4+IFRT (20 Gy)	1131	SLF (28 m): 97% SG (28 m): 99%
Milan133 <sup>16</sup>	Todos EC I e II	A.: ABVD x 4 B: ABVD x 4 + IFRT	65 68	SLF ( 5 anos) A: 96%; B:93 % <i>p</i> =NS
NCIC <sup>17</sup> CTG HD6	EC IA a IIA – Histologia não CM ou DL, Idade ≤ 40; VHS ≤ 50 mm/h, e 4 ou menos sítios acometidos	A: STLI ou RT com Y invertido B: ABVD x4 - 6	399	SLP (5anos) QT+RT=93 % QT isolada = 87 % <i>P</i> =.006
EORTC H6U <sup>18</sup>	EC I e II com bulky mediastinal ou VHS≥50 mm/h em A ou ≥30 mm em B ou ≥ 3 areas envolvidas	QTx3 + Mantle + QTx3 A: MOPP B: ABVD	165 151	SLF (10 anos) A: 68%; B:90 % <i>P</i> <.0001

Notas: EC: estágio clínico, RT: radioterapia, QT: quimioterapia, STLI: irradiação nodal subtotal; TLI: irradiação nodal total; VHS: velocidade de hemossedimentação, CM: celularidade mista, DL: depleção linfocitária, SLF: sobrevida livre de falha, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 8. Estudos contendo braço com esquema ABVD em EC avançados**

Estudo	Eligibilidade	Regime terapêutico	N	Resultado
Dana Faber 1992 <sup>19</sup>	EC III e IV	A: MOPP x6-8 B: MOPP/ABVDx12 C:ABVDX6-8	123 123 115	SLF (5a) A: 50%; B: 65 %; C: 61% SG (5a) A: 66%; B: 75 %; C: 73%
LY09 Trial 2005 <sup>20</sup>	EC III, IV e EC inicial com bulky disease ou sint. B	A: ABVD B: MDR (outros esquemas)	406 401	SLE (3a) A: 75%; B: 75 % SG (3a) A: 90%; B: 88 %
Pavia 2005 <sup>21</sup>	EC IIB, III e IV	A: ABVD B: Stanford V C:MOPPEBVCAD	122 107 106	RC: A: 89%; B: 76%; C: 94% SLF (5 a) A: 78%; B: 54%; C:81% <i>p</i> <.01 SG (5a) A: 90%; B: 82 %; C: 89%
HD2000 trial <sup>22</sup>	EC IIB, III e IV	A: ABVD x6 B: escBEACOPx4 + BEACOPx2 C: CECx6	103 100 102	SLP (5a) A: 68%; B: 81 %; C: 78% SG (5a) A: 84%; B: 92 %; C: 91% <i>p</i> =NS

Notas: EC: estágio clínico, RC: remissão completa, SLF: sobrevida livre de falha, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

Em relação à avaliação de características dos pacientes além do grupo de estadiamento (inicial ou avançado) as análises não trouxeram nenhum resultado que oferecesse informação de valor prognóstico em nosso meio, talvez pelo número limitado de pacientes. Assim as análises da presença de sintomas B, grupos de idade (a quantidade de pacientes acima de 60 anos incluída foi muito pequena), assim como as demais características demográficas e relacionadas ao tratamento não apresentaram diferença estatística.

Outras características apenas descritivas, como a histologia, distribuição por idade, sexo e proporção de pacientes em cada grupo de estadiamento apresentaram distribuição esperada e comparável à da literatura.

Como esperado, a toxicidade relacionada ao tratamento foi baixa. A proporção de neutropenia graus 3 e 4 de 62,4 % foi relacionada a uma baixa taxa de complicações, com apenas 6,7 % de infecções graus 3 e 4, e apenas 2 óbitos por toxicidade. Estes resultados confirmam que mesmo em nosso meio o esquema ABVD é bem tolerado.

Não foi estudada a relação de doses de quimioterapia e radioterapia neste estudo. É notório que o resultado do tratamento ótimo pode ser obtido com menos ciclos de quimioterapia com complementação de radioterapia ou com mais ciclos de quimioterapia sem radioterapia. Como estas informações não estavam presentes no levantamento anterior do qual utilizamos o banco de dados, esta variável não foi analisada.

Assim, o presente estudo avaliou o esquema de quimioterapia ABVD para os pacientes portadores de linfoma de Hodgkin tratados nos hospitais Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (SCMBH) e Hospital Belo Horizonte (HBH) – utilizando-se dos registros do CEOMG para coleta de dados. Foi demonstrado que os resultados obtidos são compatíveis aos encontrados na literatura médica em termos de SG, SLD e SLF. Estas informações têm importância vital, pois avaliam a prática clínica comunitária fora de estudos randomizados. De maneira retrospectiva e através de análise de série de casos consegue-se avaliar a qualidade do tratamento do LH prestado nestes hospitais com o esquema de quimioterapia ABVD.

#### ■ REFERÊNCIAS

- HOLLAND, JF et al., (Eds.). Hodgkin Lymphoma. In: HOLLAND, JF et al., (Eds.). Cancer medicine. 8. ed. Hamilton; London: BC Decker Inc, 2010. cap. 114. p.1622-44.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE (USA). Adult hodgkin lymphoma treatment (pdq®). Disponível em : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthodgkins/healthprofessional/page1>. Acessado em 24/06/2011.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Tipos de câncer: linfoma de hodgkin. [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma\\_hodgkin](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_hodgkin). acessado em 24/06/2011.
- PAES, R.A.P., et al. Classificação da Organização Mundial de Saúde para as neoplasias dos tecidos hematopoiético e linfóide: proposta de padronização terminológica em língua portuguesa do grupo de hematopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, p. 237-239, 2002.
- ENGERT, A.; EICHENAUER, D.A.; DREYLING M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. v.21, Suppl. 5, v168-v171, 2010.
- 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*.v.339,n.21.p.1506-14, 1998.
- BONADONNA, G.; et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*. v.36,p.252-9.1975.
- SANTORO, A.; et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol*. v.5,n.1,p.27-37.1987.
- MILLER, A.B.; et al. Reporting Results of Cancer Treatment. *Cancer*. v.47,n.1,p.207-14. 1981.
- DEVITA, VT Jr. The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease: the 10th David A. Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer*. v.47,p.1-13.1981
- MOXLEY, J.; et al. Intensive chemotherapy and x-irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer*.v.27,p.1258.1967.
- DEVITA, V.T Jr.; SERPICK, A.A.; CARBONE, P.P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. v.73, n.6,p.881-95.1970.
- STRAUS, D.J.; et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) vs. ABVD alone for stages I, II and IIIA non bulky Hodgkin's disease. *Blood*. v.104,p.3483-9.2004.
- ENGERT, A.; et al. Two cycles of ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early-favorable Hodgkin lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*. v.25,p.3495-502.2007.
- DIEHL, V.; et al. Reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma, interim analysis of HD10 trial of GHSG. *Eur J Haematol*. v.73,p.E03a.2007.
- ZITTOUN, R.; et al. Extended versus involved field irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. v.3,p.207-14.1985.
- MEYER, R.; et al. A randomized phase III comparison of single-modality ABVD with a strategy that includes radiation therapy in patients with early-stage Hodgkin's disease: the HD-6 trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (Eastern Cooperative Oncology Group Trial JHD06). *Blood*. v.102,A81.2004.
- CARDE, P.; 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*. v.11,p.2258-72.1993.
- CANELLOS, G.P.; et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med*.v. 327,n.21,p.1478-84. 1992.
- JOHNSON, P.W., et al; United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol*. v.23,n.36,p.9208-18. 2005
- FEDERICO, M.; et al.: ABVD vs. STANFORD V (SV) vs. MOPP-EBV-CAD (MEC) in advanced Hodgkin's lymphoma. Final results of the IIL HD9601 randomized trial. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, v. 22 , Suppl 14,A-6507, 559s, 2004. Abstract.
- FEDERICO, M.; et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol*, v.27,n.5,p.805-11. 2009.