

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL**

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO - HUWC
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ - HEMOCE**

INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC

**FATORES ENVOLVIDOS NA REFRACTARIEDADE DO LINFOMA DE HODGKIN
CLÁSSICO AO TRATAMENTO INICIAL COM O ESQUEMA ABVD,
NO CEARÁ - BRASIL**

ROGÉRIO PINTO GIESTA

Fortaleza – Ceará

Dezembro - 2006

ROGÉRIO PINTO GIESTA

**FATORES ENVOLVIDOS NA REFRACTARIEDADE DO LINFOMA DE HODGKIN
CLÁSSICO AO TRATAMENTO INICIAL COM O ESQUEMA ABVD,
NO CEARÁ - BRASIL**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Patologia.

ORIENTADOR:

Prof. Dr. FRANCISCO DÁRIO ROCHA FILHO

CO-ORIENTADORA:

Dra. ACY TELLES DE SOUZA QUIXADÁ

Fortaleza – Ceará

Dezembro - 2006

ROGÉRIO PINTO GIESTA**FATORES ENVOLVIDOS NA REFRACTARIEDADE DO LINFOMA DE HODGKIN
CLÁSSICO AO TRATAMENTO INICIAL COM O ESQUEMA ABVD,
NO CEARÁ - BRASIL**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Patologia.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco Dário Rocha Filho (Orientador)

Profa. Dra. Selma Lessa de Castro

Profa. Dra. Maria Helena da Silva Pitombeira

Prof. Dr. Francisco Valdeci de Almeida Ferreira

“Se pudesse viver minha vida novamente. Na próxima trataria de cometer mais erros. Não tentaria ser tão perfeito, relaxar-me-ia mais. Seria mais tonto do que tenho sido, de fato tomaria muito poucas coisas com seriedade. Seria menos higiênico. Correria mais riscos, viajaria mais, contemplaria mais entardeceres, subiria mais montanhas, nadaria mais rios. Iria a mais lugares aonde nunca fui, comeria mais sorvetes e menos ameixas, teria mais problemas reais e menos imaginários. Eu fui uma dessas pessoas que viveu sensata e prolificamente cada minuto de sua vida; claro que tive momentos de alegria. Contudo, se pudesse voltar atrás, trataria de ter somente bons momentos. Pois, se não sabem, disto é feita a vida, somente de momentos; não percas a hora. Eu era um desses que nunca ia a nenhuma parte sem um termômetro, uma bolsa de água quente, um guarda-chuva e um pára-quedas; se pudesse voltar a viver, viajaria mais leviano. Se pudesse voltar a viver, começaria a andar descalço no começo da primavera e seguiria assim até o outono. Daria mais voltas em ruazinhas, contemplaria mais amanheceres e jogaria com mais crianças, se tivesse outra vez a vida pela frente. Contudo já tenho 85 anos e sei que estou morrendo”.

Jorge Luis Borges (1899 – 1987).

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco Dário Rocha Filho e à Dra. Acy Telles de Souza Quixadá pelas valiosas orientações prestadas para a execução desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Francisco Valdeci de Almeida Ferreira pela enorme ajuda na análise imunohistoquímica.

Ao Prof. Dr. Jorg Heukelbach pela pronta disposição e pela enorme ajuda para a realização das análises estatísticas dos dados desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Livino Pinheiro Virgílio Júnior pelo grande incentivo para meu aperfeiçoamento profissional e pela influência por sua dedicação à docência.

Ao Prof. Dr. Marcus Davis Machado Braga e Prof. Dr. Paulo Roberto Carvalho de Almeida pelo grande incentivo à carreira docente.

A Sra. Paula da Paz Palácio pela grande ajuda nos momentos difíceis.

Aos meus pais Chrispim Giesta Olmedo e Idaya Pinto Giesta, pois sem eles eu não estaria aqui.

À minha avó Marina Pinto Teixeira, uma das pessoas que mais amo.

Às minhas irmãs Anna Michèle Pinto Giesta e Josyanne Pinto Giesta pelo grande apoio e imenso ensinamento de vida.

À minha esposa Marília de Andrade Guedes Giesta pela imensa paciência e amor.

À CAPES pelo apoio financeiro, sem o qual não seria possível a realização desta Dissertação.

RESUMO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma doença linfoproliferativa maligna caracterizada morfologicamente pela presença da célula de Reed-Sternberg imersa em um substrato celular inflamatório. A célula RS é essencial para o diagnóstico histopatológico do LH, porém não é patognomônica. A etiologia dessa doença ainda é controversa, sendo provavelmente derivada de linfócitos B. A imunohistoquímica tem valor no diagnóstico do LH e na distinção de outras desordens linfoproliferativas com células RS símiles. Neste trabalho, tem-se como objetivo analisar os fatores envolvidos na refratariedade do linfoma de Hodgkin clássico (LHc) ao tratamento poliquimioterápico inicial com o esquema ABVD (Doxrubicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina) em relação aos marcadores imunológicos CD 15 e CD 20, a dados epidemiológicos dos pacientes e a exames complementares. Também se tem como objetivo descrever a distribuição dos casos de acordo com as variáveis de sexo, idade, subtipo histológico, estádio clínico da doença ao diagnóstico e presença de sintomas B; classificar os pacientes quanto à presença dos marcadores imunológicos CD 15, CD 20 e CD 30, além de descrever a porcentagem de pacientes com infiltração da medula óssea pelo linfoma, a porcentagem de pacientes refratários ao tratamento inicial com o esquema ABVD e a porcentagem de recidiva do LHc. Este trabalho consiste em uma análise estatística retrospectiva e prospectiva dos pacientes com LHc com diagnóstico histopatológico firmado entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004. A análise foi retrospectiva de janeiro de 2000 a dezembro de 2003, e prospectiva de janeiro de 2004 a dezembro de 2005, quando se parou o acompanhamento. Foram relacionados todos os 143 pacientes com diagnóstico histopatológico de LHc que iniciaram acompanhamento no Hospital Universitário Walter Cantídio ou no Instituto do Câncer do Ceará, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004. Quarenta e seis pacientes foram excluídos da pesquisa. Um total de 97 pacientes permaneceu na pesquisa, sendo que destes 51 (52,6%) eram do sexo feminino e 46 pacientes (47,4%) eram do sexo masculino. A idade dos pacientes, ao diagnóstico, variou de cinco anos a 76 anos, com mediana de 24 anos. Verificou-se apenas um pico de incidência, o qual ocorreu entre 10 e 39 anos, com 78 pacientes (80,4%). Quanto ao subtipo histológico, 65 pacientes (67,0%) eram portadores de LHc subtipo esclerose nodular, 21 pacientes (21,6%) apresentaram o subtipo celularidade mista, cinco pacientes (5,2%) apresentaram o subtipo rico em linfócitos, quatro pacientes (4,1%) apresentaram o subtipo depleção linfocítica e dois pacientes (2,1%) apresentaram o subtipo interfolicular. Sete pacientes (7,2%) apresentavam-se, ao diagnóstico, em estádio clínico I da classificação de Cotswolds, 43 pacientes (44,3%) apresentavam-se em estádio clínico II, 23 pacientes (23,7%) em estádio clínico III e 24 pacientes (24,8%) em estádio clínico IV. Sintomas B estavam presentes em 63 pacientes (64,9%) e ausentes em 34 pacientes (35,1%). Onze pacientes (11,3%) apresentaram infiltração da medula óssea, ao diagnóstico. A prevalência do marcador CD 15 foi de 81,4% (79 pacientes), do CD 20 foi de 38,1% (37 pacientes) e do CD 30 foi de 100,0% (97 pacientes). Vinte e seis pacientes (26,8%) foram refratários ao tratamento inicial com o esquema ABVD. Em seis (8,5%) dos 71 pacientes que atingiram remissão completa, ocorreu recidiva do linfoma. Treze pacientes (13,4%) foram a óbito durante o período de acompanhamento. O tempo de acompanhamento dos pacientes variou de um dia a 68 meses, com tempo médio de acompanhamento igual a 32,5 meses. O tempo livre de doença variou de zero a 60 meses, com mediana de 17,5 meses. A análise do prognóstico do LHc quanto a refratariedade ao tratamento inicial com o esquema poliquimioterápico ABVD foi realizada avaliando o sexo do paciente, a idade do paciente (<50 anos x ≥ 50 anos), a classificação histológica do linfoma, a positividade do marcador imunológico CD 15 e do CD 20, o estádio clínico da doença (graus I e II x graus III e IV), a presença de

sintomas B, o hematócrito ($<42\% \times \geq 42\%$ em homens e $<37\% \times \geq 37\%$ em mulheres), a hemoglobina ($<13 \text{ mg/dL} \times \geq 13 \text{ mg/dL}$ em homens e $<12 \text{ mg/dL} \times \geq 12 \text{ mg/dL}$ em mulheres), o tempo livre de doença, a leucometria, a linfometria, a plaquetometria, o valor do VHS, o valor da glicemia sérica de jejum, o valor da fosfatase alcalina sérica, o valor do LDH sérico e a presença de biópsia de medula óssea infiltrada pelo linfoma. Na análise bivariada a presença do CD 20 positivo, a presença de sintomas B e a elevação do valor da desidrogenase lática apresentaram relação de pior prognóstico no que se refere a refratariedade, com $p < 0,05$. Em uma análise multivariada tipo regressão logística envolvendo todas as variáveis que apresentaram $p < 0,2$ na análise bivariada, a presença do marcador CD 20 positivo aumentou a chance de refratariedade em 3,60 vezes e a presença de sintomas B aumentou a chance de refratariedade em 5,41 vezes, refletindo um pior prognóstico no que se refere a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD.

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma (HL) is a malignant linfoproliferative illness morphologically characterized for the presence of the Reed-Sternberg cell immerse in an inflammatory cellular substratum. RS cell is essential for the histopathologic diagnosis of the HL, however it isn't patognomonic. The etiology of this illness stills controversy, being probably derived from B-cells. The immunohistochemical has value in the diagnosis of the HL and in the distinction of other lymphoproliferatives clutters with cells RS simile. In this work, the objective was to analyze the involved factors in the resistance to the treatment of classical Hodgkin's lymphoma (HLC) to the initial chemotherapy treatment with the ABVD (Doxrubicina, Bleomicina, Vinblastina and Dacarbazina) in relation to the immunologic markers CD 15 and CD 20 to the patients' epidemic data and laboratory findings. Also, the objective was to describe the distribution of the cases in accordance with the variables sex, age, histologic subtype, clinical stage of the illness to the diagnosis and presence of B symptoms; to classify the patients as the presence of the immunologic markers CD 15, CD 20 and CD 30, besides describing the patients' percentage with infiltration of the bone marrow for lymphoma, the percentage of refractory patients to the initial treatment with ABVD and the percentage of recidive of the LHC. This work consists of a retrospective and prospective statistical analysis of the patients with HLC and histopathology diagnosis between January of 2000 and December of 2004. The analysis was retrospective of January from 2000 to December of 2003, and prospective of January of 2004 to December of 2005, when the accompaniment stopped itself. They were related all the 143 patients with histopathology diagnosis of HLC that began accompaniment in the University Hospital Walter Cantídio or in the Institute of Cancer of Ceará, between January of 2000 and December of 2004. Forty six patients were excluded of the research. A total of 97 patients remained in the research, and of these 51 (52,6%) were of the feminine sex and 46 patients (47,4%) were of the masculine sex. The patients' age, to the diagnosis, varied from five years to 76 years, with medium of 24 years. It was just verified an incidence pick, which happened between 10 and 39 years, with 78 patient (80,4%). Sixty six patients (67,0%) were carrying of HLC nodular sclerosis, 21 patients (21,6%) had presented the mixed cellularity, five patients (5,2%) had presented the lymphocyte-rich, four patients (4,1%) had presented the lymphocyte-depleted and two patients (2,1%) had presented the interfolicular. Seven patients (7,2%) they came, to the diagnosis, in stadium clinical I of the classification of Cotswolds, 43 patients (44,3%) they came at clinical stadium II, 23 patients (23,7%) in clinical stadium III and 24 patients (24,8%) in clinical stadium IV. Symptoms B were present in 63 patients (64,9%) and absent in 34 patients (35,1%). Eleven patients (11,3%) presented infiltration of the bone marrow, to the diagnosis. The prevalence of marking CD 15 was of 81,4% (79 patients), of CD 20 it was of 38,1% (37 patients) and of the CD 30 it was of 100,0% (97 patients). Twenty six patients (26,8%) had been refractory to the initial treatment with ABVD. In six (8,5%) of the 71 patients that reached complete remission, recidiva of lymphoma occurred. Thirteen patients (13,4%) died during the accompaniment period. The time of the patients' accompaniment varied from one day to 68 months, with medium time of accompaniment equal to 32,5 months. The time free from disease varied from zero to 60 months, with medium of 17,5 months. The analysis of the prognostic of the HLC how much the resistance to the initial treatment with chemotherapy ABVD was accomplished evaluating the patient's sex, the patient's age (<50 years x ≥ 50 years), the histologic classification of lymphoma, the positivity of the immunological marker CD 15 and CD 20, the clinical stadium of the illness (degrees I and II x degrees III and IV), the presence of symptoms B, the hematocrit ($<42\%$ x $\geq 42\%$ in men and $<37\%$ x $\geq 37\%$ in women), the

hemoglobin ($<13 \text{ mg/dL} \times \geq 13 \text{ mg/dL}$ in men and $<12 \text{ mg/dL} \times \geq 12 \text{ mg/dL}$ in women), the time free from disease, the white blood cell count, the absolute lymphocyte count, the platelet count, the value of the ESR, the value of the plasma glucose of an overnight fast, the value of serum Alkaline Phosphatase, the value of the serum LDH and the presence of biopsy of bone marrow infiltrated by lymphoma. In the bivariated analysis the presence of the CD 20 positive, the presence of B symptoms and the elevation of the value of desidrogenase lactic had presented relation of poor prognostic related to resistance to the treatment, with $p<0,05$. In a multivariate analysis type logistic regression involving all the variables that presented $p<0,2$ in the bivariated analysis, the presence of the marker CD 20 positive increased the possibility of resistance in 3,60 times and the presence of B symptoms increased the possibility of resistance in 5,41 times, reflecting a worse prognostic in what refers to resistance of the HLC to the initial treatment with ABVD.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABV	Adriamicina, Blenoxane, Vinblastina
ABVD	Doxrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CI	Intervalo de Confiança
CM	Celularidade Mista
CMV	Citomegalovírus
CMVA	Platinum, Etoposide, ARA-C, Dacarbazina
COPP	Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
DAB	Diaminobenzidina
DL	Depleção Linfocítica
DNA	Ácido Desoxribonucleico
EBV	Epstein-Barr Vírus
EM	Esclerose Nodular
EORTC	Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer
HEMOCE	Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
ICC	Instituto do Câncer do Ceará
IL-1	Interleucina-1
IN	Interfolicular
INCA	Instituto do Câncer
IPS	Escore Internacional de Prognóstico
IQR	Interquartil Rank
L&H	Linfocíticas e Histiocíticas
LDH	Desidrogenase Lática
LH	Linfoma de Hodgkin
LHc	Linfoma de Hodgkin clássico
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
MOPP	Meclaretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
MVPP	Mecloretramina, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
NC	Não Classificado
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPP	Oncovir®, Procarbazina, Prednisona
OR	Odds Ratio
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasma
RL	Rico em Linfócitos
RS	Reed-Sternberg
sCD30	CD 30 sérico
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Thomas Hodgkin.....	22
Figura 2: Dorothy Reed Mendenhall	29
Figura 3: Dorothy Reed Mendenhall	29
Figura 4: Linfoma de Hodgkin Clássico Subtipo Esclerose Nodular (Hematoxilina-Eosina)	30
Figura 5: Linfoma de Hodgkin Clássico CD 15+.....	33
Figura 6: Linfoma de Hodgkin Clássico CD 20+.....	35
Figura 7: Linfoma de Hodgkin Clássico CD 30+.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Freqüência de Refratariedade do LH ao Tratamento Inicial	15
Tabela 2: Distribuição do Linfoma de Hodgkin entre os Sexos.....	20
Tabela 3: Classificação do Linfoma de Hodgkin (OMS, 2001).....	24
Tabela 4: Evolução da Classificação Histopatológica do Linfoma de Hodgkin	24
Tabela 5: Distribuição do Linfoma de Hodgkin entre os Subtipos Histológicos	27
Tabela 6: Positividade do CD 15 em Linfócitos T e em alguns Tumores.....	32
Tabela 7: Positividade do CD 15 no Linfoma de Hodgkin	33
Tabela 8: Positividade do CD 20 no Linfoma de Hodgkin	35
Tabela 9: Distribuição do Linfoma de Hodgkin quanto à Presença de Sintomas B	38
Tabela 10: Classificação de Cotswolds	39
Tabela 11: Distribuição do Linfoma de Hodgkin entre os Estadios Clínicos	40
Tabela 12: Fatores de Risco em Doença Localizada, segundo EORTC	40
Tabela 13: Variáveis Analisadas quanto à Relação de Prognóstico na Refratariedade do LHc ao Tratamento Inicial com o Esquema ABVD (Análise Bivariada).....	52
Tabela 14: Variáveis Analisadas quanto à Relação de Prognóstico na Refratariedade do LHc ao Tratamento Inicial com o Esquema ABVD (Análise Multivariada).....	53
Tabela 15: Relação de Prognóstico entre a Refratariedade do LHc ao Tratamento Inicial com o Esquema ABVD e a Positividade do CD 20.....	53
Tabela 16: Relação de Prognóstico entre a Refratariedade do LHc ao Tratamento Inicial com o Esquema ABVD e a Presença dos Sintomas B.....	54

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Evolução Histórica da Incidência de LHc Celularidade Mista e Esclerose Nodular no Ceará	28
Gráfico 2: Idade dos Pacientes ao Diagnóstico do LH (Brasil – 2000).....	37
Gráfico 3: Sexo dos Pacientes com LHc	46
Gráfico 4: Idade dos Pacientes ao Diagnóstico do LHc	47
Gráfico 5: Subtipo Histológico do LHc.....	47
Gráfico 6: Estágio Clínico da Doença	48
Gráfico 7: Presença de Sintomas B nos Pacientes com LHc.....	48
Gráfico 8: Presença de Infiltração da Medula Óssea dos Pacientes com LHc	49
Gráfico 9: Prevalência do Marcador CD 15 no LHc	49
Gráfico 10: Prevalência do Marcador CD 20 no LHc	50
Gráfico 11: Refratariedade dos Pacientes ao Tratamento Inicial com o Esquema ABVD50	
Gráfico 12: Recidiva do LHc após Remissão Completa	51

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	04
RESUMO	05
ABSTRACT	07
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	09
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE GRÁFICOS	12
INTRODUÇÃO	14
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
OBJETIVOS	42
JUSTIFICATIVA	42
MATERIAL E MÉTODOS	43
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
ANÁLISES ESTATÍSTICAS	45
RESULTADOS	46
DISCUSSÃO	54
CONCLUSÃO	62
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	63
ANEXOS	73

1. INTRODUÇÃO

Desde a década de sessenta do século passado, vários pesquisadores têm analisado a refratariedade do LHc ao tratamento inicial utilizado, sendo que a taxa de refratariedade encontrada por estes pesquisadores é muito variada, de 3,3% a 42,5%. (Tabela 1)

Gause,⁴⁴ ao estudar 90 pacientes com LH na Alemanha, de todos os estádios clínicos, entre 1987 e 1988, com um tratamento de radioterapia exclusiva, quimioterapia com o esquema COPP/ABVD associado ou não a radioterapia, ou o protocolo CEVD ou ainda com transplante autólogo de medula óssea, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em apenas três pacientes (3,3%).

Specht,¹¹³ ao estudar 506 pacientes, de todos os estádios clínicos, na Dinamarca, entre 1969 e 1983, com um tratamento de radioterapia exclusiva, quimioterapia com o esquema MOPP ou com o esquema CCNU, associados ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 22 pacientes (4,3%).

Nadali,⁹⁰ ao estudar 115 pacientes de todos os estádios clínicos, na Itália, entre 1984 e 1993, com um tratamento de radioterapia exclusiva, quimioterapia com o esquema MOPP/ABVD associado ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em sete pacientes (6,1%).

Donnelly,³² ao estudar 181 pacientes dos subtipos histológicos EN e CM, nos EUA, em todos os estádios clínicos, entre 1992 e 1999, com um tratamento de radioterapia exclusiva, vários tipos de poliquimioterapia associados ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 13 pacientes (7,2%).

Axdorph,¹⁰ ao estudar 145 pacientes de todos os estádios clínicos, na Suécia, entre 1974 e 1992, com um tratamento de radioterapia exclusiva, quimioterapia com o esquema MOPP ou com o esquema CCNU-OPP ou ainda com o esquema MOPP/ABVD, associados ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 20 pacientes (13,8%).

Garcia,⁴³ ao estudar 137 pacientes de todos os estádios clínicos, na Espanha, entre 1980 e 1992, com um tratamento de radioterapia exclusiva, quimioterapia com o esquema MOPP ou com o esquema MOPP/ABVD, associados ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 29 pacientes (21,2%).

Touhami,¹²² ao estudar 155 pacientes de todos os estádios clínicos, na França, com apenas um esquema de tratamento, o esquema MOPP associado à radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 35 pacientes (22,6%).

Dienstbier,³⁰ ao estudar 167 pacientes de todos os estádios clínicos, na antiga Tchecoslováquia, entre 1968 e 1987, com um tratamento de radioterapia exclusiva, quimioterapia com o esquema COPP/ABVD associado ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 40 pacientes (24,0%).

Glavina-Durdov,⁴⁵ ao estudar 100 pacientes de todos os estádios clínicos, na Croácia, entre 1980 e 1990, com apenas um esquema de quimioterapia, que foi o esquema MOPP/ABVD associado ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 26 pacientes (26,0%).

Muller,⁸⁷ ao estudar 157 pacientes de todos os estádios clínicos, em Luxemburgo, com um “tratamento adaptado ao estádio” encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 41 pacientes (26,1%).

Norberg,⁹² ao estudar 133 pacientes de todos os estádios clínicos, na Suécia, entre 1971 e 1981, com um tratamento de radioterapia exclusiva, quimioterapia com o esquema MVPP

ou o esquema MOPP, associados ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 35 pacientes (26,3%).

Enblad,³⁵ ao estudar 154 pacientes de todos os estádios clínicos, na Suécia, entre 1985 e 1988, com um tratamento de radioterapia exclusiva, quimioterapia com o esquema MOPP/ABVD associado ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 42 pacientes (27,3%).

Dienstbier,²⁹ ao estudar 371 pacientes de todos os estádios clínicos, na antiga Tchecoslováquia, entre 1978 e 1984, com um tratamento de radioterapia exclusiva, quimioterapia exclusiva ou associação de quimioterapia com radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 104 pacientes (27,5%).

Hancock,⁵¹ ao estudar 181 pacientes de todos os estádios clínicos, na Inglaterra, entre 1974 e 1978, com um tratamento de radioterapia exclusiva, quimioterapia com o esquema MOPP associado ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 56 pacientes (30,9%).

Loeffler,⁷³ ao estudar 137 pacientes nos estádios clínicos IIIB e IV, na Alemanha, entre 1983 e 1987, com um tratamento de quimioterapia com o esquema COPP/ABVD associado ou não a radioterapia, ou com o esquema CEVD encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 51 pacientes (37,2%).

Specht,¹¹² ao estudar 99 pacientes exclusivamente de estádio clínico IV, na Dinamarca, entre 1969 e 1983, com um tratamento de quimioterapia com o esquema MOPP associado ou não a radioterapia, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 39 pacientes (39,4%).

Gobbi,⁴⁶ ao estudar 492 pacientes de todos os estádios clínicos, na Itália, entre 1970 e 1979, encontrou uma refratariedade inicial ao tratamento em 209 pacientes (42,5%).

Tabela 1: Freqüência de Refratariedade do LH ao Tratamento Inicial.

	Local do estudo	Nº de ptes estudados	Nº de ptes refratários	% Refratariedade
Gause ⁴⁴	Alemanha	90	03	3,3%
Specht ¹¹³	Dinamarca	506	22	4,3%
Nadali ⁹⁰	Itália	115	07	6,1%
Donnelly ³²	EUA	181	13	7,2%
Axdorph ¹⁰	Suécia	145	20	13,8%
Garcia ⁴³	Espanha	137	29	21,2%
Touhami ¹²²	França	155	35	22,6%
Dienstbier ³⁰	Tchecoslováquia	167	40	24,0%
Glavina-Durdov ⁴⁵	Croácia	100	26	26,0%
Muller ⁸⁷	Luxemburgo	157	41	26,1%
Norberg ⁹²	Suécia	133	35	26,3%
Enblad ³⁵	Suécia	154	42	27,3%
Dienstbier ²⁹	Tchecoslováquia	371	104	27,5%
Hancock ⁵¹	Inglaterra	181	56	30,9%
Loeffler ⁷³	Alemanha	137	51	37,2%
Specht ¹¹²	Dinamarca	99	39	39,4%
Gobbi ⁴⁶	Itália	492	209	42,5%

FATORES PROGNÓSTICOS QUANTO À REFRATARIEDADE

Atualmente também se observa grande interesse na pesquisa sobre que fatores estariam envolvidos nesta refratariedade. Como exemplos de fatores, citados na literatura internacional, possivelmente envolvidos na refratariedade, pode-se citar:

CD 20: Vassalo¹²⁵ estudou 78 pacientes com LHc de todos os subtipos histológicos, entre os anos de 1987 e 1998 e não encontrou relação entre a positividade do marcador imunológico CD 20 e a sobrevida dos pacientes.

Enbland,³⁵ ao estudar 154 pacientes com LH nos subtipos histológicos EN e CM, encontrou que o tempo livre de doença não teve relação com a presença ou ausência do CD 20.

Tzankov¹²³ estudou 119 pacientes entre os anos de 1974 e 1999, sendo que nos pacientes com diagnóstico firmado entre os anos de 1981 e 1999 não foi encontrada relação de prognóstico do CD 20 com a sobrevida dos pacientes e nem com o tempo livre de doença.

Molot,⁸⁵ ao estudar 46 pacientes, entre os anos de 1969 e 1986, nos graus I ou II, tratados exclusivamente com radioterapia, encontrou que o tempo livre de doença e a sobrevida não tiveram relação com a presença do CD 20.

Donnelly,³² ao estudar 181 pacientes nos subtipos EN e CM, entre os anos de 1992 e 1999 de todos os graus, tratados exclusivamente com radioterapia ou com vários esquemas de poliquimioterapia associados ou não a radioterapia, encontrou relação de prognóstico da presença do CD 20 com o linfoma de Hodgkin, sendo a presença do CD 20 relacionada com pior prognóstico quanto à refratariedade, ao tempo livre de doença e à sobrevida do paciente.

Rassidakis¹⁰⁴ não encontrou relação de prognóstico do CD 20 com o tempo livre de doença ou com a sobrevida dos pacientes, ao estudar 598 pacientes com LH.

Portlock¹⁰² estudou 248 pacientes. Neste estudo foram excluídos os pacientes com LHc rico em linfócitos e também os pacientes HIV positivo. Em uma análise multifatorial ele encontrou que o CD 20 positivo está relacionado com um pior prognóstico no que se refere ao tempo livre de doença e à sobrevida do paciente.

CD 15: Estudos realizados com outros cânceres têm demonstrado diferentes resultados sobre o papel do CD 15 como um marcador prognóstico. Sua detecção em células tumorais é sugerida como estando relacionada com um prognóstico desfavorável em tumores de colón, de pulmão, hepatocelulares, e carcinomas papilar e medular de tireóide. Um recente trabalho em câncer de mama não evidenciou qualquer relação de prognóstico. Entretanto, os resultados em leucemia mielóide aguda mostram que o CD 15 está associado a um melhor desfecho.¹²⁷

Petrella,⁹⁶ ao estudar 108 pacientes com LH nos subtipos histológicos esclerose nodular, celularidade mista e o antigo subtipo predominância linfocítica, encontrou que a presença do marcador CD 15 está relacionada com um melhor prognóstico no que se refere ao tempo livre de doença e à sobrevida do paciente.

Mascarel,⁸¹ ao estudar 153 pacientes com LH de todos os subtipos histológicos, e sendo excluídos os pacientes de estádio clínico IV, encontrou que a recidiva do linfoma não teve relação com a presença ou ausência do CD 15.

Enbland,³⁵ ao estudar 154 pacientes com LH nos subtipos histológicos EN e CM, encontrou que o tempo livre de doença não teve relação com a presença ou ausência do CD 15.

Von Wasielewski¹²⁷ estudou o CD 15 como fator de prognóstico do LH em 1751 pacientes dos subtipos histológicos EN e CM. Ele encontrou que a presença do marcador CD 15 está relacionada com um pior prognóstico no que se refere à recidiva do linfoma e à sobrevida do paciente.

Montalbán⁸⁶ estudou 259 pacientes com LH de todos subtipos histológicos, comparando os pacientes com desfecho favorável (remissão completa maior que 12 meses) e com desfecho desfavorável (ausência de remissão ou recidiva em menos de 12 meses). Encontrou que a presença de CD 15 não teve relação com o desfecho estudado.

sCD 30: Nadalli⁹⁰ evidenciou que o nível de sCD 30 (CD 30 sérico) maior ou igual a 100U/mL está associado a uma maior refratariedade ao tratamento inicial.

IDADE: Dienstbier³⁰ encontrou que pacientes com mais de 40 anos têm pior prognóstico no que se refere a refratariedade ao tratamento inicial no linfoma de Hodgkin. Para Garcia,⁴³ o pior prognóstico está relacionado a pacientes com mais de 45 anos. Independente do ponto de corte observa-se que estas pesquisas indicam que a maior idade do paciente ao diagnóstico está relacionada com uma maior probabilidade de refratariedade.

SUBTIPO HISTOLÓGICO: Glavina-durdov⁴⁵ encontrou que pacientes com o subtipo depleção linfocítica têm pior prognóstico quanto a refratariedade.

ESTÁDIO CLÍNICO: Dienstbier³⁰ e Muller⁸⁷ encontraram que pacientes no estádio clínico III ou IV têm pior prognóstico quanto a refratariedade. Löffler,⁷³ em uma metanálise, também evidenciou que pacientes no estádio clínico III ou IV têm pior prognóstico no que se refere a refratariedade. Para Garcia,⁴³ este pior prognóstico ocorre nos pacientes com estádio clínico IIB, III ou IV.

INFILTRAÇÃO TUMORAL DA MEDULA ÓSSEA: Muller⁸⁷ encontrou que pacientes com presença de infiltração tumoral da medula óssea têm maiores chances de refratariedade.

SINTOMAS B: Löffler,⁷³ em uma metanálise, evidenciou que a presença de sintomas B está relacionada à pior prognóstico para refratariedade.

ENVOLVIMENTO DO HILO PULMONAR: Dienstbier³⁰ encontrou que pacientes com envolvimento do hilo pulmonar têm pior prognóstico quanto a refratariedade ao tratamento inicial.

EMA: Touhami¹²² evidenciou que a positividade para o marcador imunológico EMA nas células RS atua como fator prognóstico aumentando a refratariedade ao tratamento inicial.

EBV: Glavina-durdov⁴⁵ encontrou que a ausência do EBV atua como fator prognóstico aumentando a refratariedade ao tratamento inicial.

COLESTEROL: Muller⁸⁷ encontrou que os níveis séricos de colesterol total menores que 140mg/dL estão relacionados a maior taxa de refratariedade ao tratamento inicial.

VHS: Löffler,⁷³ em uma metanálise, evidenciou que VHS elevado está relacionado à pior prognóstico para refratariedade.

ALBUMINA: Löffler,⁷³ em uma metanálise, evidenciou que albumina baixa está relacionada à pior prognóstico para refratariedade.

LDH: Garcia⁴³ encontrou que os níveis séricos de LDH maiores que 320UI/mL estão relacionados a maior taxa de refratariedade ao tratamento inicial.

O tratamento do LH é um dos grandes triunfos da medicina no século XX. Tornou-se um dos melhores exemplos de neoplasia curável, quando abordada corretamente. O LH é curável em mais de 90% dos casos.^{28,136}

“A doença de Hodgkin era considerada praticamente incurável antes de 1960”,⁹⁵ quando somente uma minoria dos pacientes com doença localizada, e tratados com radioterapia, poderia ser curada.

A moderna quimioterapia apareceu durante a Segunda Guerra Mundial, quando vários estudos foram iniciados entre os anos de 1942 e 1943, porém estes estudos não foram publicados por questões de segurança. Naquela época, foi administrado um derivado do gás mostarda, o tri-B-cloroetamina hidroclorida.

No final da década de sessenta do século passado, DeVita e colaboradores introduziram o primeiro esquema poliquimioterápico altamente efetivo, denominado MOPP (Meclaretamina, Vincristina, Procarbazina e Prednisona). Nos últimos anos vários outros esquemas de poliquimioterapia estão sendo estudados, com ótimas respostas terapêuticas.

No Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – HEMOCE e no Instituto do Câncer do Ceará - ICC é utilizado, de primeira linha, o esquema de poliquimioterapia ABVD (Doxrubicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina) desde 1996, e na refratariedade o esquema CMVA (Platinum, Etoposide, ARA-C e Metilprednisolona).

Nos casos de recidiva, os pacientes têm diferentes opções de tratamento, culminando com o transplante autólogo de células-tronco. Estratégias futuras de tratamento em fase experimental relatam drogas citotóxicas como gemcitabine, análogo da cytarabina e imunoterapia utilizando o LT citotóxico LMP seletivo com célula dendrítica autóloga.¹³⁶

A expressão do CD 20 em Linfomas não-Hodgkin (LNH) de células B tem sido alvo do anticorpo monoclonal Rituximab com boa resposta em linfomas indolentes e agressivos. Estudos preliminares têm indicado que o Rituximab é ativo em recidivas de LH subtipo predominância linfocítica com expressão do CD 20. Entretanto, esta atividade em LHC é desconhecida, bem como a atividade da quimioterapia associada ao Rituximab.¹⁰⁴

Observa-se que a grande eficácia do atual tratamento quimioterápico para o LHC tem promovido uma substancial modificação no prognóstico dessa neoplasia, entretanto, ainda existe um número considerável de pacientes que não respondem satisfatoriamente ao tratamento padronizado, os quais são candidatos a uma segunda abordagem terapêutica com tratamentos alternativos. Há uma tendência de se tentar encontrar fatores que possam contribuir para uma padronização de um escalonamento da intensidade do tratamento, personalizando-o, para evitar o super ou o subtratamento, e também tentar antever que pacientes necessitarão de uma maior dose de quimioterapia, ou que serão candidatos a um tratamento alternativo.

Existem vários estudos que tentam relacionar possíveis fatores envolvidos com a maior incidência de refratariedade ao tratamento inicial do LHC, contudo, após uma vasta pesquisa bibliográfica só foi encontrado o trabalho de Donnelly³² relacionando o marcador imunológico CD 20 com a refratariedade do LHC, e não foi encontrado nenhum trabalho a nível nacional sobre o assunto.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia linfoproliferativa sólida que pode ser originada a partir de apenas um linfonodo isolado ou de uma cadeia de linfonodos de um mesmo sítio anatômico. Ele pode, eventualmente, disseminar-se por via linfática comprometendo linfonodos de forma contígua, ou, mais raramente, pode disseminar-se para locais extranodais por dois processos distintos:

- Extensão direta, como, por exemplo, a partir de linfonodos hilares para os pulmões.
- Via hematogênica; um exemplo é quando o linfoma de Hodgkin acomete o baço, o que é evidência de disseminação hematogênica.

O linfoma de Hodgkin é bastante raro em crianças abaixo dos quatro anos de idade, e excepcional abaixo dos três anos. Acredita-se que alguns casos diagnosticados como de Hodgkin em crianças menores de três anos, possivelmente representem exemplos de retículo-histiocitose, especialmente doença de Letterer-Siwe.²⁴

O linfoma de Hodgkin corresponde a, aproximadamente, 1/3 de todos os linfomas³⁹ e é responsável por 0,7% de todos os novos casos de cânceres nos EUA, com aproximadamente 7.400 casos novos/ano.

Dados nacionais mostram que no ano de 2000 foram diagnosticados 499 casos de LHC, sendo que destes, 278 eram pacientes do sexo masculino, 220 eram do sexo feminino e um paciente foi considerado como sexo ignorado. Destes 499 pacientes, 83 apresentavam a forma esclerose nodular, 35 a forma celularidade mista, oito a forma rico em linfócitos, quatro a forma depleção linfocitária, dois pacientes foram classificados como outras formas de LHC e 367 pacientes foram classificados como LHC não especificado.¹³²

Observa-se em pesquisas sobre LH realizadas no Brasil, desde a década de setenta do século passado, uma persistente maior prevalência no sexo masculino. Com exceção dos trabalhos de Vassalo, 2002 (SP),¹²⁵ e de Pinto, 2003 (CE),⁹⁸ que encontraram uma maior prevalência do sexo feminino, de 1:1,17 e 1:1,36, respectivamente. Todos os outros trabalhos encontraram uma maior prevalência do sexo masculino, a qual variou de 1,1:1, nos trabalhos de Oliveira, 2002 (CE),⁹⁴ Leite, 1998 (CE)⁶⁹ e Abreu, 1996 (CE)² até 4,1:1, no trabalho de Machado, 1971 (SP).⁷⁷ (Tabela 2)

Tabela 2: Distribuição do Linfoma de Hodgkin entre os Sexos.

	Masculino	Feminino	Freqüência	Total de pacientes
Machado, 1971 (SP) ⁷⁷	29	07	4,1:1	36
Bittencourt, 1987 (BA) ¹⁶	33	10	3,3:1	43
Pitombeira, 1987 (CE) ⁹⁹	79	26	3:1	105
Kirchoff, 1980 (SP) ⁶⁶	50	20	2,5:1	70
Kirchoff, 1980* (SP) ⁶⁶	535	234	2,3:1	769
Ferreira, 1977 (CE) ³⁶	82	38	2,2:1	120
Chaves, 1973 (PB) ²⁵	09	05	1,8:1	14
Pitombeira, 1980 (CE) ⁹⁹	123	71	1,7:1	194
Oliveira, 2002 (SP) ⁹⁴	29	17	1,7:1	46
Chaves, 1972 (PB) ²⁴	11	07	1,6:1	18
BRASIL-INCA, 2000 ¹³²	278	220	1,3:1	498
Broecker Neto, 1986 (RS) ¹⁹	39	30	1,3:1	69
Oliveira, 2002 (CE) ⁹⁴	26	24	1,1:1	50
Leite, 1998 (CE) ⁶⁹	26	24	1,1:1	50
Abreu, 1996 (CE) ²	18	16	1,1:1	34
Vassalo, 2002 (SP) ¹²⁵	36	42	1:1,17	78
Pinto, 2003 (CE) ⁹⁸	28	38	1:1,36	66

* Total de pacientes com linfoma de Hodgkin atendidos no Hospital A. C. Camargo, de 1953-1976.

O LH caracteriza-se morfologicamente pela presença da célula de Reed-Sternberg (RS) imersa em um substrato celular de aspecto inflamatório, que characteristicamente inclui linfócitos maduros, plasmócitos, histiócitos, eosinófilos e polimorfonucleares, além da, relativamente freqüente, presença de necrose.² Os linfócitos de fundo são policlonais e predominantemente de imunofenótipo T. A célula RS é, portanto, essencial para o diagnóstico histopatológico do LH, porém não é patognomônica da doença, pois pode ser encontrada em outras patologias como na mononucleose infecciosa.^{3,21}

Uma característica peculiar do LH é o fato de que as células RS e suas variantes neoplásicas constituem uma pequena parcela da população celular, representando aproximadamente 1 a 2% das células,^{12,118} enquanto que, nos linfomas não-Hodgkin, o tipo celular neoplásico que caracteriza a doença é predominante e, com grande freqüência, subverte totalmente a arquitetura normal do linfonodo. As células RS podem, excepcionalmente, apresentar-se em grandes grupos, quando a resistência do hospedeiro é baixa.¹⁰³

A etiologia do LH ainda é controversa. Macmahon,⁷⁹ em 1966, considerava-o uma patologia heterogênea, e foi o primeiro a descrever a bimodalidade de sua incidência. Para tentar explicar esta bimodalidade, ele propôs que o LH resultaria de dois mecanismos distintos. Uma forma observada entre adultos jovens, que seria causada por um agente biológico de baixa infectividade e outra, encontrada entre idosos, que teria uma gênese semelhante aos outros linfomas.

O antígeno nuclear do Epstein-Barr vírus (EBV) foi primeiramente mostrado no núcleo das células de Reed-Sternberg por Poppema.¹⁰⁰ Através de dados sorológicos e epidemiológicos, tem sido suspeitada uma associação do LH com o EBV. Estudos mostram que 18% a 50% dos casos de LH são EBV positivo.⁸⁸ Berild¹⁴ evidenciou a regressão parcial do LH

em pacientes com infecção pelo EBV que foram tratados com aciclovir. A configuração do DNA do EBV é a mesma em todas as células tumorais de determinado caso, indicando que a infecção ocorreu antes da transformação maligna.¹²⁸ Por conseguinte, a infecção pelo EBV pode constituir uma de várias etapas envolvidas na patogenia do LH. É possível que outros agentes infecciosos ainda desconhecidos também possam estar envolvidos na etiopatogenia do LH, sobretudo nos casos de EBV negativo.

Uma base genética para a doença é apoiada em evidências epidemiológicas que demonstram um risco elevado de LH entre gêmeos e parentes de primeiro grau, contudo os familiares de um paciente portador de LH apresentam apenas um risco ligeiramente aumentado de desenvolver a doença, em relação à população geral. Essa base genética foi confirmada em amplo estudo de gêmeos, em que 10 de 179 pares de gêmeos monozigóticos foram concordantes para linfoma de Hodgkin, mas nenhum dos 187 pares de gêmeos dizigóticos foi concordante. O EBV estava presente em apenas três dos 10 pares de gêmeos concordantes para LH e, em ambos os gêmeos de apenas um par, indicando etiologia multifatorial do LH.⁷⁸ Acredita-se que o indivíduo portador do antígeno de histocompatibilidade HLA – B18 possa agir como portador são e, deste modo, transmitir a indivíduos susceptíveis o seu efeito oncogênico.

A incidência do linfoma de Hodgkin permaneceu praticamente estacionária durante muitos anos, apresentando uma taxa de incidência de 1,4/100.000, em 1941, e de 1,6/100.000, em 1971, nos EUA,⁹⁵ sendo que, talvez devido ao advento da AIDS, ocorreu uma elevação da incidência deste linfoma, o que pode ser percebido por sua taxa de incidência ter sido de 2,8/100.000 em 2000, nos EUA.¹³¹

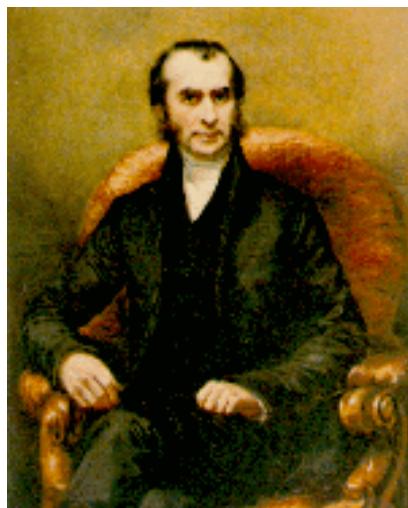
A atual classificação histopatológica fundamenta-se, principalmente, na diferença da composição do infiltrado celular encontrado no linfonodo acometido, particularmente no que se refere à quantidade de linfócitos e histiócitos presentes.

Historicamente, o comprometimento maligno primário de um linfonodo foi descrito pela primeira vez pelo médico inglês Thomas Hodgkin, em seu clássico trabalho intitulado “On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen”, o qual foi apresentado à “Medical-chirurgical Society”, em 10 de janeiro de 1832, em Londres. Entretanto, a publicação deste trabalho não despertou grande interesse na comunidade científica da época. Thomas Hodgkin descreveu, pela primeira vez, os aspectos clínicos e patológicos de sete doentes com características clínicas incomuns envolvendo linfonodos, e que apresentavam um quadro clínico e histológico peculiares.⁵

Thomas Hodgkin obteve estes dados clínicos e patológicos através de estudos fornecidos por necropsias. Posteriormente, em 1865, Samuel Wilks propôs que se designasse esta nova classe de patologia como Doença de Hodgkin.^{5,21,99,106}

Atualmente prefere-se o termo linfoma de Hodgkin à doença de Hodgkin,⁶² por saber-se que se trata, realmente, de um tumor de origem linfonodal.

Figura 1: Thomas Hodgkin (1798 - 1866).



Fonte: www.morbus-hodgkin.de/infoserv/tomhod.htm¹³⁵

O primeiro sistema de classificação para o linfoma de Hodgkin foi proposto por Jackson e Parker,⁶¹ em 1944. Este sistema distingua três subtipos de LH:

- Paragranuloma (forma mais benigna da doença)
- Granuloma (forma intermediária da doença)
- Sarcoma (forma mais agressiva da doença)

Segundo Jackson & Parker,⁶¹ o paragranuloma de Hodgkin é caracterizado pela presença das células RS e uma ausência de necrose ou fibrose, aparentando ser uma doença essencialmente dos nódulos linfáticos. Com o passar do tempo, ele pode ser transformado em uma forma mais agressiva, a forma granuloma de Hodgkin.

O granuloma de Hodgkin é caracterizado pela presença das células RS, pleomorfismo, eosinofilia, necrose e fibrose, podendo envolver alguns órgãos do corpo, com exceção do sistema nervoso central, e é freqüentemente difuso.

O sarcoma de Hodgkin é caracterizado pela presença das células RS típicas espalhadas no meio de células que são, provavelmente, formas extremamente anaplásicas das células RS, comportando-se como um verdadeiro tumor, sendo altamente invasivo e maligno, podendo envolver alguns órgãos do corpo, inclusive o sistema nervoso central.

Em 1963, Lukes, Butler e Hicks propuseram uma nova classificação, a qual se relacionava com a evolução clínica dos pacientes.²⁴ Esta era baseada, sobretudo, na quantidade de linfócitos presentes no gânglio afetado. Esta classificação guarda estrita correlação com os diferentes grupos clínico-patológicos da afecção e foi de grande utilidade para estabelecer o prognóstico do LH.^{21,101}

Eles o classificaram em cinco subgrupos:

- Linfocítico e Histiocítico
 - 1. Nodular
 - 2. Difuso
- Esclerose nodular
- Celularidade mista
- Fibrose difusa
- Fibrose reticular

Esta classificação apresentava grande dificuldade prática na distinção de seus diferentes subgrupos. No intuito de simplificar esta classificação, em 1966, a partir do simpósio internacional “Obstacles to the Control of Hodgkin’s disease” ocorrido na cidade de Rye, em Nova York, foi postulada uma nova classificação, dividindo-o em quatro subgrupos.^{24,76}

- Esclerose nodular
- Celularidade mista
- Predominância linfocitária
 - 1. Nodular
 - 2. Difusa
- Depleção linfocitária

Em 1994, o “International Lymphoma Study Group” publicou uma nova classificação, conhecida como “Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasia – REAL”, a qual subdividia a Doença de Hodgkin em:

- Esclerose nodular
- Predominância linfocitária
- Doença de Hodgkin clássica rica em linfócitos
- Celularidade mista
- Depleção linfocitária

Em 2001, na cidade de Lyon (França), um projeto da Sociedade de Hematologia e da Associação Européia de Hematologistas com o patrocínio da Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a classificação de doenças neoplásicas dos tecidos linfoides e hematopoéticos, que distingue o LH em dois tipos histológicos: LH predominância linfocítica nodular e LHc. Dentro do LHc, quatro subtipos têm sido diferenciados: esclerose nodular (tipo I e tipo II), rico em linfócitos, celularidade mista e depleção linfocítica.^{62,121} (Tabela 3)

Tabela 3: Classificação do Linfoma de Hodgkin (OMS, 2001).

Linfoma de Hodgkin, predominância linfocítica nodular	
Linfoma de Hodgkin Clássico	
Linfoma de Hodgkin subtipo esclerose nodular	
Linfoma de Hodgkin subtipo celularidade mista	
Linfoma de Hodgkin subtipo depleção linfocítica	
Linfoma de Hodgkin subtipo rico em linfócitos	

Fonte: Jaffe⁶²

A principal diferença da classificação da OMS em relação à classificação de Rye é a divisão em dois grandes grupos; o linfoma de Hodgkin clássico (LHc) e o linfoma de Hodgkin predominância linfocítica nodular. O LHc inclui as formas esclerose nodular, celularidade mista e depleção linfocítica, além de um novo subtipo denominado linfoma de Hodgkin rico em linfócitos, o qual derivou do subtipo doença de Hodgkin com predominância linfocítica tipo difuso. Não há mudança significativa da classificação REAL, exceto pelo fato do linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos ser considerado uma categoria definitiva, ao invés de uma entidade provisória como classificado anteriormente.

Tabela 4. Evolução da Classificação Histopatológica do Linfoma de Hodgkin.

Jackson & Parker (1944)	Lukes, Butler & Hicks (1963)	Classificação de Rye (1966)	Classificação REAL (1994)	Classificação OMS (1997)	Classificação OMS (2001)
Paragranuloma	Linf./histiocítico 1. nodular 2. difuso	DHPL 1. nodular 2. difuso →	DHPL	LHPL	LHPLN
Granuloma	Esclerose nodular Celularidade mista Fibrose difusa	DHEN DHCM	DHcRL DHcEN DHcCM	LHcRL LHcEN LHcCM	LHcRL LHcEN LHcCM
Sarcoma	Fibrose reticular	DHDL	DHcDL	LHcDL	LHcDL

Legenda:

- DHPL: Doença de Hodgkin subtipo Predominância Linfocítica
 DHEN: Doença de Hodgkin subtipo Esclerose Nodular
 DHCM: Doença de Hodgkin subtipo Celularidade Mista
 DHDL: Doença de Hodgkin subtipo Depleção Linfocítica
 DHcRL: Doença de Hodgkin Clássica subtipo Rica em Linfócitos
 DHcEN: Doença de Hodgkin Clássica subtipo Esclerose Nodular
 DHcCM: Doença de Hodgkin Clássica subtipo Celularidade Mista
 DHcDL: Doença de Hodgkin Clássica subtipo Depleção Linfocítica
 LHPL: Linfoma de Hodgkin subtipo Predominância Linfocítica
 LHcRL: Linfoma de Hodgkin Clássico subtipo Rico em Linfócitos
 LHcEN: Linfoma de Hodgkin Clássico subtipo Esclerose Nodular
 LHcCM: Linfoma de Hodgkin Clássico subtipo Celularidade Mista
 LHcDL: Linfoma de Hodgkin Clássico subtipo Depleção Linfocítica
 LHPLN: Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocítica Nodular

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DO LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO

O exame histopatológico reflete a resistência do hospedeiro e, consequentemente, o prognóstico, portanto, o diagnóstico histopatológico correto do LH é de fundamental importância.

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO SUBTIPO CELULARIDADE MISTA

Este subtipo representa aproximadamente 40% dos casos de linfoma de Hodgkin.⁸⁸ Estudos feitos por Abreu² demonstraram que, em crianças e adolescentes no estado do Ceará, a forma celularidade mista é predominante, correspondendo a 64,7%. Morfologicamente, apresenta-se como um infiltrado celular polimórfico difuso, com eosinófilos, neutrófilos, plasmócitos, linfócitos e histiocitos reacionais e sem faixas de esclerose. As células RS típicas estão presentes em números variáveis, mas, geralmente, são facilmente visualizadas. O EBV é encontrado na maioria das células RS (60% - 70%).²⁷

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO SUBTIPO RICO EM LINFÓCITOS

Este subtipo histológico corresponde ao antigo subtipo predominância linfocítica de padrão difuso. Apresenta poucas células RS típicas e há grande quantidade de pequenos linfócitos com um grau variável de proliferação histiocítica reativa. Os plasmócitos são infreqüentes e os eosinófilos e neutrófilos são raros. Observa-se pouca ou nenhuma necrose ou fibrose.^{7,9,52} O EBV está presente em 40% a 100% dos pacientes. Apresenta um comportamento eminentemente benigno, o que pode ser explicado, em parte, por uma melhor resposta imunológica observada nestes pacientes, traduzida histologicamente pela grande quantidade de linfócitos. Os pacientes são jovens, com predileção do sexo masculino e apresentam uma doença indolente.

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO SUBTIPO DEPLEÇÃO LINFOCÍTICA

Representa menos de 5% dos casos de linfoma de Hodgkin.^{13,88} Morfologicamente apresenta-se como um infiltrado celular difuso com fibrose e necrose difusas, além de uma escassez de linfócitos, os quais podem ser encontrados apenas em ilhotas residuais esparsas. As células RS típicas e suas variantes pleomórficas são relativamente abundantes e, às vezes, estão presentes em grupos. Existe escassez de células inflamatórias.

Pode-se destacar dois padrões morfológicos diferentes: a fibrose difusa e a variante reticular. O padrão morfológico de fibrose difusa apresenta-se oligocelular e repleto de material fibrilar proteináceo, onde são encontrados histiocitos pleomórficos, células RS típicas e atípicas e alguns raros linfócitos. Ocorre perda da arquitetura e a cápsula pode estar intacta. O padrão morfológico reticular apresenta-se com uma maior população celular composta, principalmente, por células anaplásicas grandes e pleomórficas semelhantes às células RS.

A sua incidência tem diminuído nos últimos anos, com alguns estudos mostrando casos antes descritos como LH subtipo depleção linfocitária, sendo agora reclassificados como

linfoma não-Hodgkin.⁶⁴ É o subtipo histológico que apresenta pior prognóstico.^{27,39,88} Aproximadamente 70% estão associados com estágios avançados e 80% com sintomas B.⁹¹

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO SUBTIPO ESCLEROSE NODULAR

Este subtipo histológico é encontrado em aproximadamente 50% dos casos de LH,⁸⁸ sendo o subtipo histológico mais freqüente nos pacientes de países desenvolvidos.¹¹ A célula neoplásica característica deste subtipo histológico é uma variante da célula RS, denominada de célula lacunar. Esta se caracteriza por ser uma célula grande com núcleo proeminente e citoplasma retraído por artefato. Também podem ser encontradas células RS típicas, mas em muito menor quantidade do que as células lacunares. O infiltrado celular apresenta linfócitos, histiócitos, plasmócitos, eosinófilos e neutrófilos. A principal característica histológica deste subtipo é a proliferação de faixas de tecidos fibrosos colagênicos delimitando nódulos celulares irregulares, compostos em maior ou menor grau por linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e células RS, principalmente da variante lacunar. A fibrose pode ser escassa ou abundante. Focos de necrose podem estar presentes, assim como as chamadas “células mumiás” (degeneradas ou mortas).^{21,38}

Este subtipo histológico pode ser subdividido em dois grupos:

Grupo I: Apresenta infiltrado celular muito rico, com predomínio de linfócitos ou com celularidade mista.

Grupo II: Apresenta mais de 50% do nódulo com depleção celular intensa.

Este subtipo histológico é visto mais freqüentemente em pacientes jovens e é duas vezes mais freqüente em mulheres do que em homens.¹⁰³ Geralmente surge em linfonodos do mediastino superior, da região cervical ou supraclavicular.² O prognóstico destes pacientes tende a ser muito bom.^{27,88} O genoma do EBV pode ser identificado em aproximadamente 40% das células RS.

Em uma revisão bibliográfica nacional foi encontrada uma grande variação sobre qual seria o subtipo histológico mais freqüente em nosso meio. Algumas pesquisas mostram uma maior prevalência do subtipo CM^{2,8,19,24,25,36,37,66,69,94,99} e outras mostram uma maior prevalência do subtipo EN.^{16,98,125} (Tabela 5)

Tabela 5: Distribuição do Linfoma de Hodgkin entre os Subtipos Histológicos.

	CM	EN	RL*	DL	IF	NC	Total
Chaves, 1972 (PB) ²⁴	10 (55,6%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)	1 (5,6%)	-	-	18 pacientes
Ferreira, 1977 (CE) ³⁶	35 (29,2%)	13 (10,8%)	7 (5,8%)	21 (17,5%)	-	44 (36,7%)	120 pacientes
Ferreira, 1977 (CE) ³⁷	18 (38,3%)	10 (21,3%)	6 (12,8%)	13 (27,6%)	-	-	47 pacientes
Pitombeira, 1980 (CE) ⁹⁹	62 (48,1%)	28 (21,7%)	8 (6,2%)	26 (20,2%)	-	5 (3,8%)	129 pacientes
Kirchoff, 1980 (SP) ⁶⁶	28 (40,0%)	15 (21,4%)	18 (25,7%)	9 (12,9%)	-	-	70 pacientes
Broecker Neto, 1986 (RS) ¹⁹					-	-	69 pacientes
Bittencourt, 1987 (BA) ¹⁶	10 (23,3%)	29 (67,4%)	1 (2,3%)	3 (6,4%)	-	-	43 pacientes
Pitombeira, 1987 (CE) ⁹⁹	49 (46,7%)	14 (13,3%)	13 (12,4%)	9 (8,6%)	-	20 (19,0%)	105 pacientes
Armstrong, 1993 (SP) ⁸	12 (48,0%)	10 (40,0%)	2 (8,0%)	1 (4,0%)	-	-	25 pacientes
Abreu, 1996 (CE) ²	22 (64,7%)	10 (29,4%)	-	1 (2,9%)	-	1 (2,9%)	34 pacientes
Chaves, 1973 (PB) ²⁵	9 (64,3%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)	-	-	14 pacientes
Leite, 1998 (CE) ⁶⁹	28 (56,0%)	18 (36,0%)	-	3 (6,0%)	-	1 (2,0%)	50 pacientes
Vassalo, 2002 (SP) ¹²⁵	15 (19,2%)	61 (78,2%)	-	1 (1,3%)	-	1 (1,3%)	78 pacientes
Oliveira, 2002 (CE) ⁹⁴	28 (56,0%)	18 (36,0%)	-	3 (6,0%)	-	1 (2,0%)	50 pacientes
Oliveira, 2002 (SP) ⁹⁴	28 (60,9%)	9 (19,6%)	4 (8,7%)	1 (2,2%)	-	4 (8,7%)	46 pacientes
Pinto, 2003 (CE) ⁹⁸	25 (37,8%)	38 (57,5%)	-	1 (1,5%)	-	2 (3,0%)	66 pacientes

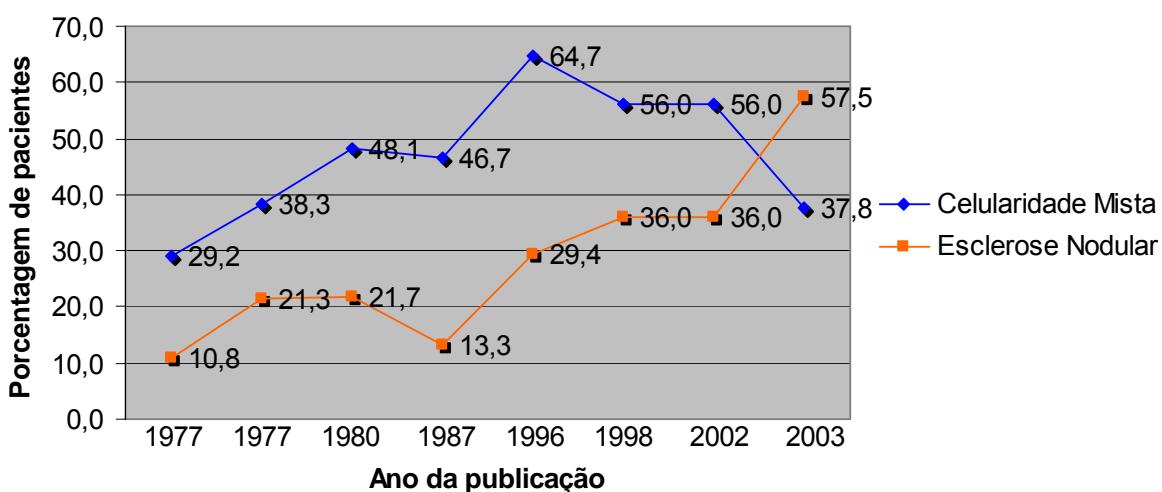
Legenda:

- CM: Celularidade mista
 EN: Esclerose nodular
 RL: Rico em linfócitos
 DL: Depleção linfocitária
 IF: Interfolicular
 NC: Não classificado

* Até a Classificação REAL (1994), nesta categoria estavam inclusos os pacientes agora classificados como LHC rico em linfócitos e os pacientes LH predominância linfocítica nodular.

Nos últimos anos vêm se observando uma mudança do padrão histológico predominante do linfoma de Hodgkin no Ceará. Ferreira, 1977³⁶ encontrou uma predominância do subtipo celularidade mista de 29,2% e do subtipo esclerose nodular de 10,8%. Ferreira, 1977³⁷ encontrou uma predominância do subtipo CM de 38,3% e do subtipo EN de 21,3%. Pitombeira⁹⁹ refere-se ao seu trabalho anterior, de 1980, no qual encontrou uma predominância do subtipo CM de 48,1% dos pacientes estudados e do subtipo EN de 21,7%. Pitombeira em 1987⁹⁹ encontrou uma predominância do subtipo CM de 46,7% dos pacientes, e do subtipo EN de 13,3% dos pacientes. Abreu 1996² evidenciou uma prevalência de 64,7% do subtipo CM e de 29,4% do subtipo EN. Leite, 1998⁶⁹ também evidenciou uma maior predominância do subtipo CM com 56%, e o subtipo EN com 36%. Oliveira, 2002,⁹⁴ ainda evidenciou uma maior prevalência do subtipo CM sobre o EN, com 56% e 36%, respectivamente. Pinto, 2003⁹⁸ já evidenciou uma maior prevalência do subtipo EN, com 57,5% dos pacientes, seguido do subtipo CM com 37,8%. (Gráfico 1)

Gráfico 1: Evolução Histórica da Incidência de LHC Celularidade Mista e Esclerose Nodular no Ceará.



CÉLULAS DE REED-STERNBERG

Em 1872 ocorreu a primeira descrição microscópica do LH, por Langhans.

Greenfiel, em 1878, foi o primeiro a chamar à atenção para as células multinucleadas presentes nos casos de linfoma da Hodgkin.¹⁰⁶ Posteriormente, o patologista austríaco Carl Sternberg, em 1898, e a médica norte americana Dorothy Reed Mendenhall, em 1902, reconheceram a grande importância da presença de uma célula gigante e binucleada para o diagnóstico desta doença.^{21,101} Célula esta que passou a ser denominada de célula de Reed – Sternberg. Posteriormente foram descritas variantes desta célula, às quais foi dado o nome genérico de células de Hodgkin.

Figura 2: Dorothy Reed Mendenhall (1874 – 1964).



Fonte: [www.nlm.nih.gov/changingthefaceofmedicine/physicians/biography_221.html¹³³](http://www.nlm.nih.gov/changingthefaceofmedicine/physicians/biography_221.html)

Figura 3: Dorothy Reed Mendenhall (1874 – 1964).



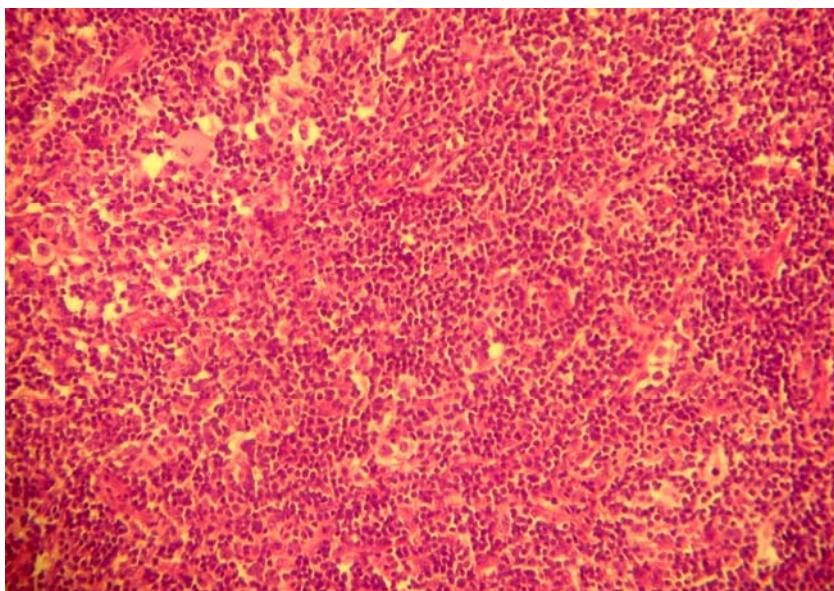
Fonte: [www.sohe.wisc.edu/depts/history/bios/mendenhall.htm¹³⁴](http://www.sohe.wisc.edu/depts/history/bios/mendenhall.htm)

As células de RS são o elemento neoplásico de todas as formas do LH, de maneira que a sua identificação é essencial para o diagnóstico histopatológico.

A célula RS típica é volumosa (15 – 45 μm de diâmetro), binucleada ou bilobulada, às vezes com núcleos com imagem especular um do outro; “imagem em espelho”. Apresenta um ou

vários nucléolos gigantes eosinofílicos proeminentes, os quais, algumas vezes, lembram corpúsculos de inclusão, dando a aparência de “olhos de coruja”. O citoplasma é abundante e ligeiramente basófilo. Tipicamente a membrana nuclear mostra-se espessada e a cromatina ausente em volta do nucléolo, formando um halo perinuclear. A célula RS é aneuplóide e contém aberrações citogenéticas clonais.

Figura 4: Linfoma de Hodgkin Clássico Subtipo Esclerose Nodular (Hematoxilina-Eosina).



Fonte: Arquivo pessoal

Ao lado destas formas binucleadas típicas e das multinucleadas das células RS também são vistas formas com um único núcleo, representando, para alguns autores, uma forma uninucleada da célula RS,⁹⁵ já para outros, talvez representem células RS cortadas em um plano que evidencia apenas um lobo do núcleo.¹¹

As variantes lacunares da célula RS são observadas predominantemente no subtipo esclerose nodular. Elas possuem núcleos dobrados mais delicados ou multilobulados, circundados por citoplasma polido e abundante, que quase sempre sofre rotura durante a realização dos cortes, deixando o núcleo em um espaço vazio – lacuna. As variantes linfocíticas e histiocíticas (células L&H) são células de grande volume com núcleo claro, irregular, multilobulado, polipóide, semelhante a um grão de pipoca – “popcorn cell”. Estas células apresentam características imunológicas diferentes da célula RS, sendo importantes no diagnóstico da forma predominância linfocítica nodular.⁵

Como já foi mencionado, as células RS não são patognomônicas do LH, pois podem ser encontradas em alguns quadros infecciosos, como na mononucleose infecciosa,^{3,21} ou em outras neoplasias, como na micose fungóide, nos linfomas anaplásicos, nos linfomas de células T² e também como reações a drogas. Já foi demonstrada a presença de células morfologicamente

semelhantes às células RS em linfonodos de pacientes com leishmaniose visceral e também em pacientes com tuberculose.³⁷

A natureza das células RS ainda é objeto de intensa investigação e controvérsias. “Praticamente todas as células do sistema imunitário já foram imputadas como originárias da célula RS”³⁹ Inicialmente acreditava-se que pudessem ser o resultado da fusão entre linfócitos e células reticulares ou mesmo entre linfócitos.⁴⁹ Posteriormente, postulou-se que sua origem estaria relacionada a diferentes tipos celulares, como macrófagos ou histiocitos, células reticulares dendríticas, células reticulares interdigitais ou granulócitos.^{6,50,107} A habilidade que as células RS têm para ingerir complexos imunes, bem como partículas de látex, hemácias e linfócitos, levantou a possibilidade de uma origem histiocitária.⁴⁹

Atualmente, com o advento da análise imunohistoquímica tem-se observado uma heterogeneidade confusa da expressão antigênica do linfoma de Hodgkin. As células RS expressam marcadores de superfície, como抗原s de histocompatibilidade da classe II e da classe B7, que são característicos das células apresentadoras de抗原s, como macrófagos ou linfócitos B.

Evidências de origem de células B incluem: relato da produção de抗原s específicos de linfócitos B, como a cadeia J.¹⁰¹ A tendência do LH predominância linfocítica variante nodular (classificação de Rye-1966) progredir para LNH – B difuso de grandes células em até 10% dos casos.⁸⁴

As pesquisas baseadas nas técnicas de imunofenotipagem e de biologia molecular dos rearranjos dos genes das imunoglobulinas estão tendendo a apoiar a hipótese de que as células RS originam-se de linfócitos B para o subtipo predominância linfocítica nodular, e a origem de linfócitos B ou T para os subtipos celularidade mista e esclerose nodular.⁸⁸ Outros autores também defendem a hipótese de que sua origem seria a partir de linfócitos B.^{50,57,104,116,118,128} Vassalo¹²⁵ afirma que mais de 98% das células neoplásicas no LHc são originadas dos linfócitos B.

Tentando explicar como as células RS podem apresentar tanto抗原s pertencentes à linhagem dos linfócitos B como também a dos linfócitos T, pode-se sugerir que as células RS derivam de linfoblastos em diferentes estágios de maturação, antes ou durante o surgimento dos rearranjos gênicos que darão origem aos receptores de superfície.

Outra tentativa de explicar esta heterogeneidade postula que a expressão antigênica da célula neoplásica, em um dado caso, pode mudar, dependendo de citocinas e outros fatores associados com o infiltrado de células inflamatórias.¹³⁸

Várias linhas de pesquisa evidenciam que o CD 15 não é linhagem específica, e que a célula neoplásica é mais provavelmente derivada de um linfócito B do que de uma célula da linhagem granulocítica. Primeiro, o CD 15 é expresso por células não linfoides, e foi reportado em linfócitos T ativados, células infectadas pelo CMV e alguns linfomas de células T, portanto, ele não é restrito às células monocíticas/macrocíticas. Segundo, o CD 20 foi extensivamente estudado e parece ser um marcador altamente específico para células B.¹³⁸

Zukerberg¹³⁸ sugere que, na ausência de um clássico fundo inflamatório, a célula RS expressa um抗原 da linhagem B. Uma vez que, na presença de um típico infiltrado inflamatório de eosinófilos e/ou neutrófilos, estes抗原s são perdidos, e os抗原s CD 15 e CD 30 são expressos. Se a troca da expressão antigênica nas células RS é causa ou efeito do fundo inflamatório, ainda precisa ser mais estudado.

MARCADORES IMUNOLÓGICOS

A imunohistoquímica tem valor diagnóstico na reorganização dos subtipos histológicos tradicionais do LH, como na distinção de outras desordens linfoproliferativas com células RS símiles.^{20,23,31}

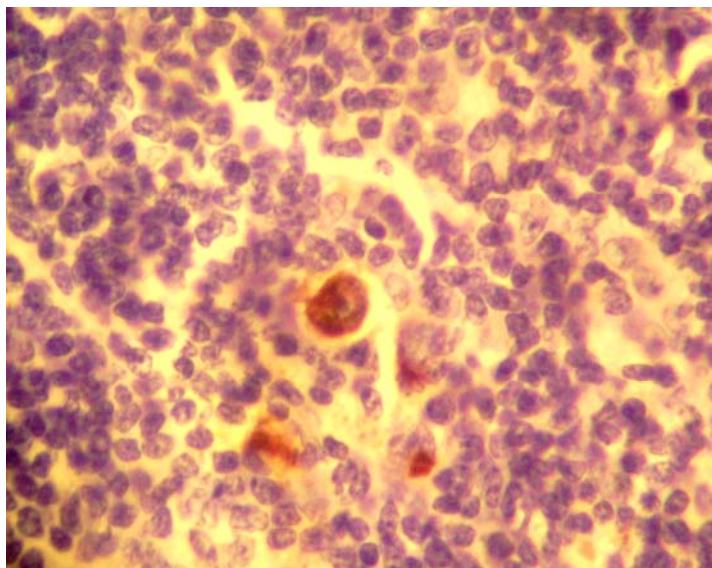
Os抗ígenos de células imunes detectados por auto-anticorpos em células RS de pacientes com LH são, entre outros:

CD 15: Foi originalmente descrito como um antígeno de diferenciação de células mielomonocíticas. Adicionais estudos imunohistoquímicos têm demonstrado que ele também pode ser detectado em várias outras células.¹²⁶ Antígeno primariamente encontrado em monócitos e macrófagos, mas também expresso em todos os granulócitos, e que também é encontrado em uma grande maioria das células RS. O CD 15 não é linhagem específica, tem uma grande distribuição em tecidos normais humanos e em uma grande variedade de tumores malignos e benignos.¹¹⁰ (Tabela 6) Também pode ser encontrado em linfócitos T e células infectadas pelo citomegalovírus.¹² Sua coloração pode ser membranácea, paranuclear, citoplasmática ou, em alguns casos, uma combinação de ambos. O LHc apresenta uma positividade alta das células de RS para o CD 15 variando entre 27,3%, por Forni,⁴⁰ a 100,0%, por Hyder.⁵⁸ (Tabela 7)

Tabela 6: Positividade do CD 15 em Linfócitos T e em alguns Tumores.

Diagnóstico	Número de casos positivos	%
Linfócitos T periféricos	12/18	66,7%
Adenocarcinomas	105/179	58,7%
Timomas	4/8	50,0%
Carcinoma de células escamosas	3/6	50,0%
Carcinoma indiferenciado de grandes células	4/10	40,0%
Tumor carcinóide	3/9	33,3%
Carcinoma indiferenciado de pequenas células	¼	25,0%
Sarcomas indiferenciados	1/10	10,0%
Meningioma	1/12	8,3%

Tabela adaptada de Sheibani.¹¹⁰

Figura 5: Linfoma de Hodgkin Clássico CD 15 +.

Fonte: Arquivo pessoal

Tabela 7: Positividade do CD 15 no Linfoma de Hodgkin.

	Nº de ptes estudados	nº de ptes positivos	% CD 15
Forni ⁴⁰	11	3	27,3%
Bishop ¹⁵	50	18	36,0%
Sarker ¹⁰⁸	33	13	39,4%
Enblad ³⁵	154	87	56,5%
Stein ¹¹⁵	107	62	57,9%
Petrella ⁹⁶	108	64	59,3%
Medeiros ⁸²	53	33	62,3%
Tamaru ¹²⁰	63	40	63,5%
Molot ⁸⁵	46	30	65,2%
Agnarsson ⁴	50	33	66,0%
Jack ⁶⁰	65	43	66,2%
Zarate-Osorno ¹³⁷	27	18	66,7%
Werner ¹²⁹	94	65	69,1%
Ree ¹⁰⁵	91	63	69,2%
Wieczorek ¹³⁰	20	14	70,0%
Burroni ²²	27	19	70,4%
Mascarei ⁸¹	153	111	72,5%
Meis ⁸³	15	11	73,3%
Pinto (França) ⁹⁸	52	39	75,0%
Zukerberg ¹³⁸	20	15	75,0%

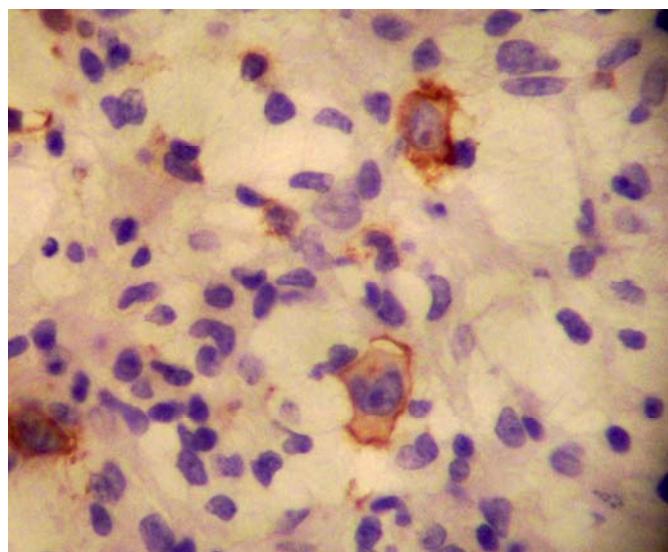
Low ⁷⁵	259	198	76,4%
Ellis ³⁴	18	14	77,8%
Sheibani ¹¹⁰	45	35	77,8%
Norton ⁹³	32	25	78,1%
Schmid ¹⁰⁹	55	43	78,2%
Dorfman ³³	23	18	78,3%
Strauchen ¹¹¹⁷	14	11	78,6%
Hall ⁴⁷	571	457	80,0%
Hall ⁴⁸	43	35	81,4%
Oliveira (SP) ⁹⁴	34	28	82,3%
Von Wasielewski ¹²⁷	1286	1085	84,4%
Swerdlow ¹¹⁹	13	11	84,6%
Myskow ⁸⁹	60	52	86,7%
Chu ²⁶	1068	928	86,9%
Kornstein ⁶⁷	23	20	87,0%
Pinto (CE) ⁹⁸	66	58	87,8%
Hsu ⁵⁵	22	20	90,9%
Leoncini ⁷⁰	13	12	92,3%
Pinkus ⁹⁷	73	69	94,5%
Tzankov ¹²³	119	113	95,0%
Oliveira (CE) ⁹⁴	41	39	95,1%
Abreu (CE) ²	34	33	97,1%
Frierson ⁴¹	36	35	97,2%
Hyder ⁵⁸	42	42	100,0%

CD 20: É uma fosfoproteína transmembrana não glicosilada de 35kD com funções de canal de cálcio. Está envolvido na regulação da ativação, proliferação e diferenciação dos linfócitos B.^{102,104} Apesar de recentes evidências sugerirem uma origem da célula RS a partir de células B, a maior parte destas células não é marcada pelo antígeno CD 20.¹⁰² O CD 20 é um antígeno primariamente associado a linfócitos B, sendo expresso também nos linfócitos pré-B medulares e linfócitos B maduros, mas não sendo expresso em plasmócitos.

Em uma revisão bibliográfica internacional a positividade para o CD 20 variou de 4,5% Pinto⁹⁸ a 58,2% Schmid.¹⁰⁹ (Tabela 8)

Tabela 8: Positividade do CD 20 no Linfoma de Hodgkin.

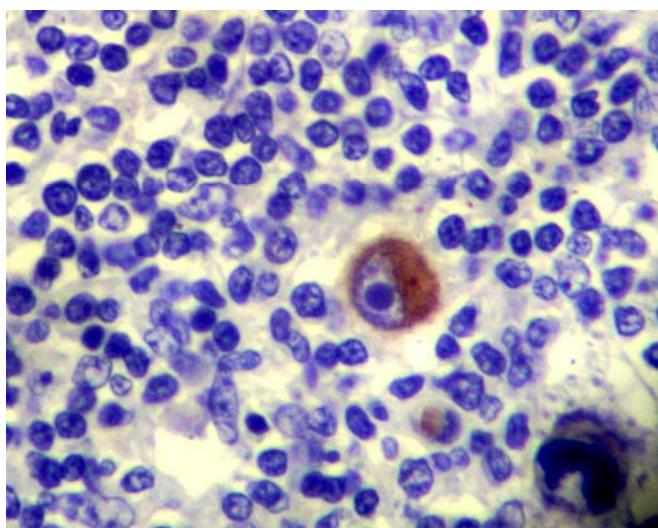
	Nº de ptos estudados	nº de ptos positivos	% CD 20
Pinto, 2003 (CE) ⁹⁸	67	3	4,5%
Von Wasielewski, 1997 ¹²⁷	1286	63	4,9%
Abreu, 1996 (CE) ²	34	3	8,8%
Donnelly, 1999 ³²	181	16	8,8%
Vassalo, 2002 (SP) ¹²⁵	78	7	9,0%
Oliveira, 2002 (CE) ⁹⁴	50	6	12,0%
Lauritzen, 1991 ⁶⁸	27	4	14,8%
Zarate-Osorno, 1995 ¹³⁷	27	4	14,8%
Low, 2001 ⁷⁵	259	45	17,4%
Oliveira, 2002 (SP) ⁹⁴	34	6	17,6%
Agnarsson, 1989 ⁴	50	9	18,0%
Portlock, 2004 ¹⁰²	148	28	18,9%
Tzankov, 2003 ¹²³	119	24	20,2%
Rassidakis, 2002 ¹⁰⁴	598	132	22,1%
Tamaru, 1990 ¹²⁰	63	15	23,8%
Chu, 2000 ²⁶	629	152	24,2%
Molot, 1994 ⁸⁵	46	12	26,1%
Enblad, 1993 ³⁵	154	40	26,0%
Zukerberg, 1991 ¹³⁸	20	6	30,0%
Bishop, 1991 ¹⁵	50	23	46,0%
Schmid, 1991 ¹⁰⁹	55	32	58,2%

Figura 6: Linfoma de Hodgkin Clássico CD 20 +.

Fonte: Arquivo pessoal

CD 30: Antígeno marcador de ativação, presente em linfócitos B ativados, linfócitos T e monócitos. Sua coloração pode ser membranácea, paranuclear ou ambas. O CD 30 é positivo nas células de Reed-Sternberg em aproximadamente 90% dos pacientes com LHc.^{35,48,109} A negatividade para o CD 30 em um caso clássico de LH pode ser devido à perda antigênica no material pesquisado.² Também pode ser encontrado em outras patologias, como no linfoma de células T, na linfadenopatia angioimunoblastica, na papulose linfomatíde e no linfoma anaplásico não-Hodgkin de grandes células.⁶⁹

Figura 7: Linfoma de Hodgkin Clássico CD 30 +.



Fonte: Arquivo pessoal

DIAGNÓSTICO

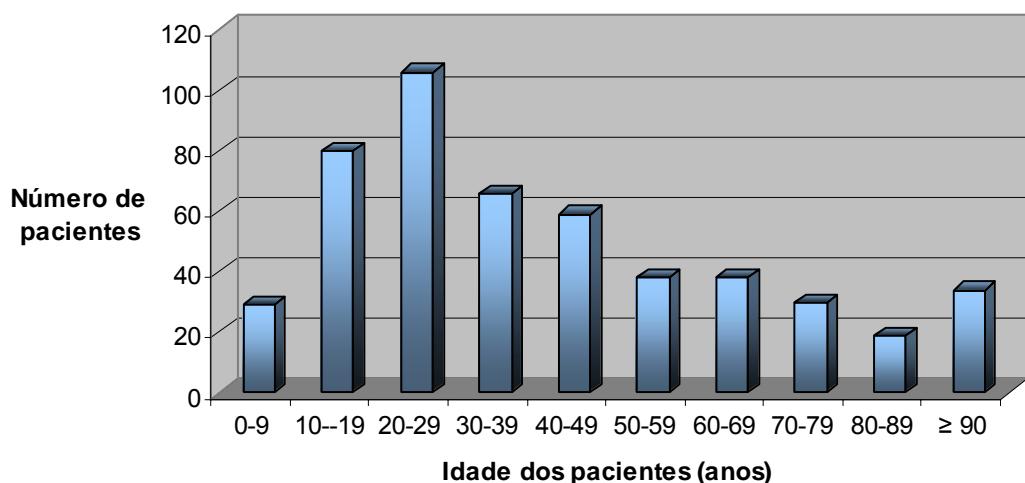
O diagnóstico do linfoma de Hodgkin é essencialmente histológico, sendo feito pelo achado de células RS típicas ou células lacunares ao lado de um estroma inflamatório em um estudo histopatológico de uma biópsia de linfonodo ou em outros órgãos, associados a um contexto clínico compatível. O exame histopatológico da biópsia do tecido ganglionar é considerado o padrão-ouro no diagnóstico.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

“A aparência clínica da doença de Hodgkin é de uma infecção”.⁸⁰ O LH pode desenvolver-se em qualquer idade, sendo encontrado uma curva bimodal de incidência nos países desenvolvidos, como por exemplo, nos EUA, onde o primeiro pico de incidência ocorre da

metade ao final dos 20 anos, e o segundo pico de incidência ocorre após os 50/60 anos de idade. Nos países subdesenvolvidos, como o Brasil, o LHC tende a apresentar apenas um pico de incidência.^{56,65} Em crianças pequenas, tende a acometer principalmente os meninos.¹⁶ Em adultos jovens a incidência é equivalente entre os sexos, e nos pacientes maiores de 50 anos de idade a incidência é, também, predominantemente em homens.¹⁰³ Dados nacionais do Instituto do Câncer – INCA demonstram que no ano de 2000, o país teve apenas um pico de incidência, entre 10 e 49 anos, com 311 pacientes (66,9%). (Gráfico 2)

Gráfico 2: Idade dos Pacientes ao Diagnóstico do LH (Brasil – 2000).



Fonte: www.inca.gov.br¹³²

A apresentação clínica inicial mais freqüente é a linfadenopatia cervical,^{1,17,18,42,71,99} geralmente unilateral, quase totalmente assintomática. Pitombeira⁹⁹ cita que em sua casuística de 105 crianças e adolescentes com idade de até 18 anos encontrou como localização do primeiro gânglio a cadeia cervical (80 pacientes), a inguinal (11 pacientes), a axilar (5 pacientes), a abdominal (5 pacientes) e outras localizações (4 pacientes). Oliveira,⁹⁴ ao estudar 96 pacientes, sendo 50 do Ceará e 46 de São Paulo, também encontrou como o primeiro sítio de linfonodopatia o sítio cervical (49 pacientes), seguido do axilar (8 pacientes) e dos sítios supraclavicular e inguinal (sete pacientes). Não se sabe exatamente o motivo pelo qual há preferência do LHC pelo envolvimento dos linfonodos cervicais. Segundo Isaacson,⁵⁹ fatores epiteliais desconhecidos poderiam ser responsáveis pela incidência preferencial do LHC nos linfonodos cervicais. A linfadenopatia também é comum na região supraclavicular, axilar ou cervical bilateral. Raramente, uma linfadenomegalia axilar ou inguinal é a primeira manifestação no LHC.^{1,56,136} Cerca de 90% dos casos de LH, a primeira manifestação ocorre nos linfonodos, sendo que, aproximadamente 75% na região cervical, 15% na região axilar e 10% na região inguinal.¹²⁴ Estes gânglios acometidos pela doença apresentam uma consistência elástica, não são aderentes entre si ou a planos vizinhos e apresentam um caráter assimétrico. Em alguns raros casos, podem ser dolorosos, quando apresentam um crescimento muito rápido com distensão dolorosa da cápsula, ou quando ocorre infiltração de nervos pelo tumor.

Podem-se observar manifestações sistêmicas, como febre maior que 38°C por três dias consecutivos, sudorese noturna profusa e perda de peso superior a 10% do peso corporal basal nos últimos seis meses,⁷² que são denominados em seu conjunto de “sintomas B”. A presença destes sintomas está relacionada com um pior prognóstico. A etiologia destes sintomas ainda permanece obscura, apesar dos intensos esforços para elucidá-la. Alguns autores sugerem que eles possam resultar da liberação de interleucina-1 (IL-1) e de fator de necrose tumoral (TNF) por macrófagos ativados reativos.¹⁰³ A febre está presente em aproximadamente 27% dos pacientes, no momento do diagnóstico, e é, geralmente, baixa e irregular.¹⁸ Os sintomas B ocorrem em torno de 25% dos pacientes com LHc.^{56,136}

Em uma revisão bibliográfica a nível nacional, foi encontrada uma grande variação dos dados de presença de sintomas B. O mesmo variou de 27,8%, encontrado por Chaves²⁴ a 59,7%, encontrado por Broecker Neto.¹⁹ (Tabela 9)

Tabela 9: Distribuição do Linfoma de Hodgkin quanto à Presença de Sintomas B

	Presentes	Ausentes	Não classificado	Total
Chaves, 1972 (PB) ²⁴	5 (27,8%)	13 (72,2%)	-	18
Broecker Neto, 1986 (RS) ¹⁹	37 (59,7%)	25 (40,3%)	-	62
Pitombeira, 1987 (CE) ⁹⁹	35 (33,3%)	68 (64,8%)	2 (1,9%)	105

Também pode ser encontrado um prurido generalizado acompanhado de escoriações, o qual é desprovido de significado prognóstico. Em aproximadamente 10% dos pacientes há a referência a um sintoma paraneoplásico de algia nos linfonodos comprometidos, imediatamente após a ingestão de álcool.¹¹⁴ Apesar de ser um sintoma raro, é altamente específico para o LH, mas também não apresenta valor prognóstico. Apesar de mais raro, o paciente com LH pode apresentar como primeiro sinal da doença um quadro mais grave, como a obstrução da veia cava superior ou a compressão súbita da medula espinhal.⁶³

Na maioria dos casos de LH ocorre anergia cutânea resultante da depressão da imunidade celular. A base dessa disfunção imune é desconhecida, mas tende a persistir até mesmo nos pacientes tratados com êxito, indicando, provavelmente, que a doença surge dentro do contexto de alguma anormalidade imunológica subjacente.

A esplenomegalia é um achado freqüente e se aceita que até 50% dos pacientes que tem o baço infiltrado pelo LH apresentem também infiltração hepática. As células RS são encontradas em aproximadamente 5% das punções ou biópsias de medula óssea, em pacientes sabidamente com LH. O acometimento do sistema nervoso central é extremamente raro e somente ocorre nas fases muito avançadas da doença, diferentemente do que ocorre no LNH, quando o acometimento do sistema nervoso central é freqüente e precoce.

A disseminação do LH é notavelmente previsível: a doença nodal precede a doença esplênica, a qual precede a doença hepática e esta costuma preceder o comprometimento medular e a doença extranodal. Essa disseminação ocorre predominantemente por via linfática e de maneira contígua, à exceção da doença volumosa ou avançada, quando ocorre disseminação hematogênica.

ESTADIAMENTO

Com o intuito de avaliar a extensão do LH e estabelecer um planejamento para o tratamento dos pacientes, tem-se, desde 1971, adotado sistemas de estadiamento, sendo que o mais utilizado atualmente é a Classificação de Cotswolds, de 1989 (Tabela 10) a qual apresentou uma evolução da classificação de Ann Arbor.

O estadiamento do LH refere-se principalmente ao prognóstico, mas também influencia muito na quantificação do tratamento a ser utilizado e, portanto, precisa ser cuidadosamente avaliado em cada paciente.

Tabela 10: Classificação de Cotswolds.

Estádio I: Envolvimento de um linfonodo isolado ou uma estrutura linfóide (ex. baço, timo, anel de Waldeyer).
Estádio II: Envolvimento de dois ou mais linfonodos no mesmo lado do diafragma (o mediastino é um sítio singular, linfonodos hilares são lateralizados). O número de sítios anatômicos deve ser indicado por um sufixo (ex. II ₃).
Estádio III: Envolvimento de linfonodo ou de estruturas em ambos os lados do diafragma
III ₁ : com ou sem linfonodos do hilo esplênico, celíaco ou portal
III ₂ : com linfonodos para-aórtico, ilíaco ou mesentérico
Estádio IV: Envolvimento de sítio extranodal, designado por “E”
A: sem sintomas
B: febre, perda de peso e sudorese
X: extensão da doença
> 1/3 do diâmetro do mediastino
> 10 cm de extensão máxima da massa nodal
E: envolvimento de um sítio extranodal, contíguo ou próximo de um outro conhecido
EC: estádio clínico
EP: estádio patológico

Fonte: Lister.⁷²

Em uma revisão bibliográfica nacional foi observado que, de um modo geral, ocorre um diagnóstico tardio do LHC no Brasil, com a maioria dos pacientes estando em estádios avançados da doença ao diagnóstico, como pode ser observado na tabela 11.

Tabela 11: Distribuição do Linfoma de Hodgkin entre os Estadios Clínicos.

	I	II	III	IV	NC	Total
Chaves, 1972 (PB) ²⁴	2 (13,3%)	6 (40%)	6 (40%)	1 (6,7%)	-	15 pacientes
Chaves, 1973 (PB) ²⁵	3 (21,4%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)	3 (21,4%)	-	14 pacientes
Broecker Neto, 1986 (RS) ¹⁹	6 (9,7%)	15 (24,2%)	27 (43,5%)	14 (22,6%)	-	62 pacientes
Bittencourt, 1987 (BA) ¹⁶	7 (18,0%)	7 (18,0%)	9 (23,0%)	16 (41,0%)	4	43 pacientes
Pitombeira, 1987 (CE) ⁹⁹	26 (24,8%)	35 (33,3%)	25 (23,8%)	17 (16,2%)	2 (1,9%)	105 pacientes

PROGNÓSTICO

A Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) identificou vários fatores prognósticos para doença localizada, estratificando o tratamento. (Tabela 12)

Tabela 12: Fatores de Risco em Doença Localizada, segundo EORTC.

FAVORÁVEL	DESFAVORÁVEL
Paciente deve ter todos os fatores: <ul style="list-style-type: none"> • Estadio clínico I ou II • Máximo de 3 áreas nodais envolvidas • Idade < 50 anos • VHS < 50 mm/h sem sintomas B ou < 30mm/h com sintomas B • Mediastino – diâmetro torácico < 0,35 	Paciente tem algum destes fatores <ul style="list-style-type: none"> • Estadio clínico II com envolvimento de no mínimo 4 áreas nodais • Idade > 50 anos • VHS > 50 mm/h sem sintomas B ou > 30mm/h com sintomas B • Mediastino – diâmetro torácico > 0,35

Fonte: Yung e Linch.¹³⁶

Para doença avançada, pode-se utilizar o Índice de Hasenclever ou Escore Internacional de Prognóstico (IPS).^{53,111,121}

Existem vários fatores que são sugestivos de piorar o prognóstico nos pacientes com linfoma de Hodgkin, como:

- Maior extensão da doença na apresentação, principalmente quando o paciente tem uma massa tumoral maior do que 10 cm de diâmetro.
- Presença de sintomas sistêmicos (sintomas B).
- Idade avançada, principalmente quando acompanhada de diminuição da dose de quimioterapia.

- Sexo masculino.
- Estadiamentos III ou IV apresentam pior prognóstico, sendo estes considerados como os fatores prognósticos isolados mais importantes.
 - Histopatologia do tipo linfoma de Hodgkin subtipo depleção linfocítica.
 - Anemia (hemoglobina < 10,5 mg/dl).
 - Leucopenia (leucócitos < 600 células/dl).
 - Leucocitose (leucócitos > 15.000 células/dl).

Mais de 30% dos pacientes com LHc apresentam recidiva do LH e, eventualmente, morrem da doença ou de complicações do tratamento.¹⁰⁴

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

* Analisar os fatores envolvidos na refratariedade do LHc ao tratamento poliquimioterápico inicial com o esquema ABVD (Doxrubicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina) em relação aos marcadores imunológicos CD 15 e CD 20, a dados epidemiológicos dos pacientes e a exames complementares.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

* Descrever, na amostra considerada, a distribuição do LHc, de acordo com as variáveis de sexo, idade, subtipo histológico, estádio clínico da doença ao diagnóstico e presença de sintomas B.

* Descrever, na amostra considerada, a porcentagem de pacientes com infiltração da medula óssea pelo linfoma.

* Descrever a porcentagem de refratariedade ao tratamento inicial com o esquema ABVD.

* Descrever a porcentagem de recidiva do linfoma após remissão completa.

* Classificar os pacientes quanto à freqüência da presença dos marcadores imunológicos CD 15, CD 20 e CD 30.

3. JUSTIFICATIVA

A grande eficácia do atual tratamento poliquimioterápico para o LH tem promovido uma substancial modificação no prognóstico dessa neoplasia nos últimos anos, entretanto, existem alguns pacientes que não respondem ao tratamento inicial preconizado, necessitando de uma segunda abordagem terapêutica com tratamentos alternativos. Este trabalho é importante para tentar prever que tipos de pacientes realmente precisam de uma maior dose de quimioterapia ou que são candidatos a um tratamento alternativo e também visa ser uma contribuição científica no sentido de tentar escalar o grau do tratamento, personalizando-o, para evitar o supertratamento ou o subtratamento.

Existem muitos estudos que tentam relacionar possíveis fatores envolvidos com a maior incidência de refratariedade ao tratamento inicial do LHc, contudo, após uma vasta pesquisa bibliográfica só foi encontrado um trabalho relacionando o marcador imunológico CD 20 com a refratariedade do LHc (Donnelly³²) e não foi encontrado nenhum trabalho a nível nacional sobre o assunto. Também não foi encontrado nenhum trabalho relacionando o marcador imunológico CD 15 com a refratariedade do LHc.

Este trabalho visa tentar avaliar o efeito dos marcadores imunológicos CD 15 e CD 20, dos dados epidemiológicos dos pacientes e de alguns exames complementares laboratoriais quanto à probabilidade de refratariedade do linfoma ao tratamento inicial com o esquema ABVD, em nosso meio, além de descrever a distribuição do LHc de acordo com as variáveis de sexo,

idade, subtipo histológico, estádio clínico da doença ao diagnóstico e presença de sintomas B, e a porcentagem de pacientes com infiltração da medula óssea pelo linfoma, de pacientes refratários ao tratamento inicial preconizado e de pacientes com recidiva do tumor após remissão completa.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma análise estatística retrospectiva e prospectiva dos pacientes com LHC com diagnóstico histopatológico firmado entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004. A análise foi retrospectiva de janeiro de 2000 a dezembro de 2003, e prospectiva de janeiro de 2004 a dezembro de 2005, quando se parou o acompanhamento.

4.1. PACIENTES

Foram selecionados todos os 143 pacientes com diagnóstico histopatológico de LHC que iniciaram acompanhamento no Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC ou no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2004.

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- * Os pacientes receberem o tratamento completo preconizado.
- * Possuir blocos em condições satisfatórias para novos cortes.
- * Possuir dados precisos no prontuário.
- * Os pacientes apresentarem sorologia negativa para o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Dos 143 pacientes com diagnóstico histopatológico de LHC, 32 pacientes foram excluídos da pesquisa por falta de material suficiente para a realização de novas lâminas para o estudo imunohistoquímico, seis pacientes foram excluídos por não aceitarem o tratamento quimioterápico preconizado, cinco pacientes foram excluídos por terem abandonado o tratamento antes de seu término e três pacientes foram excluídos por apresentarem positividade para o HIV. Um total de 97 pacientes permaneceu na pesquisa.

Os pacientes foram imunofenotipados para os marcadores imunológicos CD 3, CD 15, CD 20, CD 30, CD 45 e EMA. Foram classificados pela idade (<50 anos x ≥ 50 anos), pelo sexo, pelo tipo histológico do linfoma, pelo grau da doença e pela presença de sintomas B. Foram realizados os seguintes exames ao diagnóstico: hemograma completo, plaquetometria, VHS, glicemia de jejum, fosfatase alcalina, desidrogenase lática, biopsia de medula óssea e sorologia para o HIV.

Ao término do tratamento os pacientes foram classificados, quanto à resposta ao tratamento pelos seguintes critérios:

- Remissão completa: definida pelo desaparecimento completo de todos os gânglios inicialmente patológicos, normalização de imagens tomográficas observadas no início e desaparecimento dos sinais clínicos, por um mínimo de quatro semanas.
- Refratariedade: definida pela persistência de gânglios residuais ou de imagens tomográficas suspeitas e persistência de sinais clínicos de atividade da doença após o término do tratamento inicial com o esquema quimioterápico ABVD.
- Recidiva: definida como o aparecimento, em um paciente em remissão completa aparente há pelo menos um mês, de sinais clínicos e/ou tomográficos de LHC.

- Tempo livre da doença: definido como o intervalo de tempo entre o final do tratamento e o primeiro evento de acompanhamento: morte por qualquer causa ou recidiva da doença.
- Tempo de acompanhamento do paciente: definido como o período de tempo transcorrido entre o diagnóstico de LHC até o último registro de acompanhamento do paciente.

4.2. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

O exame histopatológico de todas as biópsias foi realizado no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, por dois conceituados hematopatologistas, de modo que eles não tiveram acesso aos dados clínico-laboratoriais ou aos dados de identificação dos pacientes. O diagnóstico histológico dos casos foi estabelecido pelo encontro da célula RS ou suas formas variantes em meio a um substrato celular característico e alterações estromais, utilizando critérios morfológicos, e foi adotada a classificação de linfoma da OMS, 2001, de doenças neoplásicas dos tecidos linfóides e hematopoéticos.²³

4.3. ESTUDO IMUNOHISTOQUÍMICO

Todos as amostras de biópsia deste estudo foram submetidos aos marcadores imunológicos CD 15, CD 20 e CD 30, correspondendo ao padrão de marcadores linfóides para LHC descritos na literatura.^{101,107} Além destes, foram submetidos aos marcadores CD 3, CD 45 e EMA.

As peças de biópsias ganglionares foram fixadas com formalina a 10% em blocos de parafina, posteriormente estes blocos foram seccionados com 2 μ m de espessura, após o qual foram pescados em banho-maria e montados em lâminas com poly-L-lysina com substância colante para tecido. Foram incubadas em estufa a 60°C durante 60 minutos. Estas lâminas foram desparafinadas em xileno, reidratadas em tampão Tris (pH 7,2). Após lavagem com água bidestilada foram transferidas para uma solução tampão citrato (0,01 mol/L, pH 6,0).

O aquecimento das lâminas foi realizado em um forno de microondas convencional (900W) com irradiação contínua por 7,5 minutos após ebulição do tampão. Logo após, as lâminas foram esfriadas lentamente na solução tampão citrato em temperatura ambiente por 20 minutos e enxaguadas em água bidestilada.

O bloqueio da peroxidase endógena foi feito com H₂O₂ a 3% em metanol por 10 minutos, posteriormente foi lavada novamente em solução tampão por mais cinco minutos e feita a incubação em câmara úmida no soro normal de coelho diluído em 1:5 por 20 minutos.

Realizada a incubação em câmara úmida, no anticorpo primário, diluído conforme o protocolo próprio, foi deixada durante toda a noite a uma temperatura de 8°C.

Foi lavada novamente em solução tampão por cinco minutos e incubada em câmara úmida, no anticorpo secundário (coelho anti-rato biotinilado) diluído em 1:200 por 30 minutos.

Novamente foi lavada em solução tampão por mais cinco minutos e incubada em câmara úmida, no complexo StreptABC por 30 minutos.

Novamente foi lavada em solução tampão por mais cinco minutos e foi revelada com diaminobenzidina (DAB) por 7 minutos, sendo adicionado 10 ml de H₂O₂ no momento do uso.

Posteriormente foi lavada cuidadosamente em água corrente e contrastada com hematoxilina por 30 segundos e com eosina por mais 30 segundos. A lâmina foi desidratada e montada em bálsamo.

Os cortes foram incubados com os seguintes anticorpos primários:

- # Anticorpo monoclonal CD 3 - linfócitos T (Catálogo nº M 7254 Dako Corp. Carpinteria, Califórnia, EUA).
- # Anticorpo monoclonal LC3D1 (CD 15) – (Catálogo nº M 733, Dako Corp. Carpinteria, Califórnia, EUA).
- # Anticorpo monoclonal L26 (CD 20) – (Catálogo nº M 774, Dako Corp. Carpinteria, Califórnia, EUA).
- # Anticorpo monoclonal BerH2 (CD 30) – (Catálogo nº M 751, Dako Corp. Carpinteria, Califórnia, EUA).
- # Anticorpo monoclonal CD 45 - antígeno comum leucocitário – (Catálogo nº M 701, Dako Corp. Carpinteria, Califórnia, EUA).
- # Anticorpo monoclonal EMA - antígeno epitelial membranar (Catálogo nº M 613, Dako Corp. Carpinteria, Califórnia, EUA).

Controles da técnica de imunohistoquímica

Controle positivo: Cortes histológicos de um caso com diagnóstico morfológico e imunofenotipagem positivo para linfoma de Hodgkin em experimentos anteriores.

Controle negativo: Realizado com a retirada da reação do anticorpo primário.

4.4. CRITÉRIO DE POSITIVIDADE PARA OS MARCADORES IMUNOLÓGICOS

O critério de positividade para os marcadores imunológicos foi a presença de, pelo menos, uma célula de Reed-Sternberg positiva para o marcador.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Ceará dentro das normas que regulamentam a pesquisa em Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde, de acordo com a Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial da União, respectivamente em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, merecendo aprovação, sem pendências.

6. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

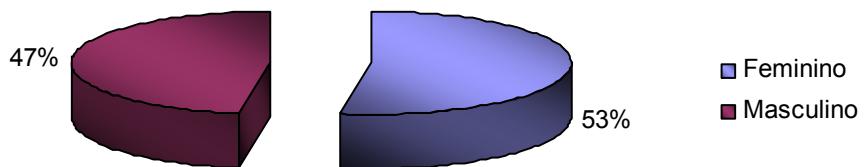
Os dados foram digitados em um banco utilizando o programa Epi Info (versão 6.04d) e checados por erros de digitação. Freqüências relativas foram comparadas utilizando o teste de qui quadrado. Para comparar dados não paramétricos entre grupos, o teste de Mann Whitney foi usado. Para análise multivariada, os dados foram transferidos para o programa

STATA (versão 8.2). Regressão logística foi realizada para identificar os fatores que de forma independente estão associados com a refratariedade ao tratamento. Foi realizada análise de forma *backward elimination* com eliminação das variáveis do modelo que modificaram as demais variáveis em menos do que 10% do valor da odds ratio ajustada. Na regressão logística foram incluídas todas as variáveis com o nível $p < 0.2$ na análise bivariada.

7. RESULTADOS

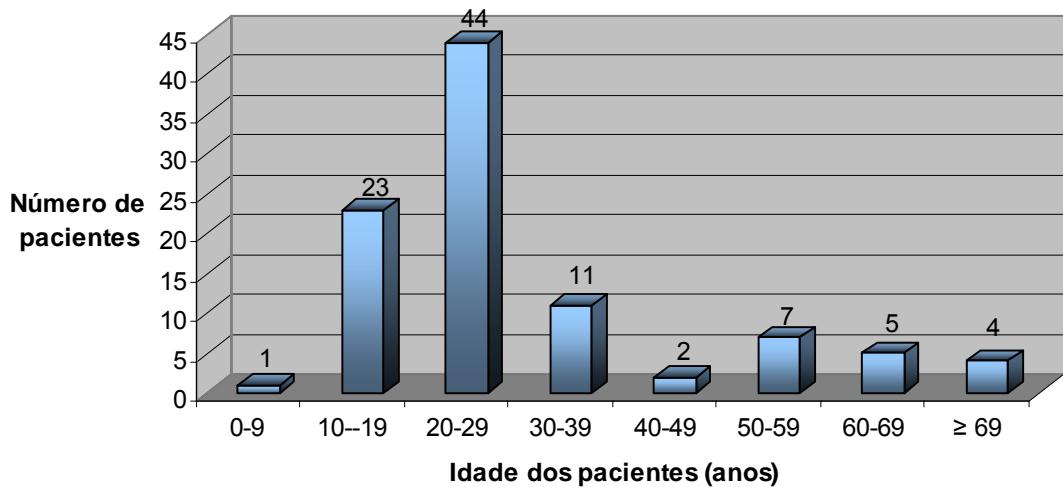
Dos 97 pacientes que permaneceram na pesquisa, 51 pacientes (52,6%) eram do sexo feminino e 46 pacientes (47,4%) eram do sexo masculino, apresentando uma relação de 1:1,11. (Gráfico 3)

Gráfico 3: Sexo dos Pacientes com LHc.



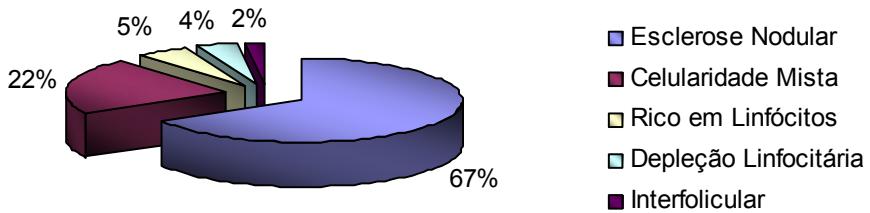
A idade dos pacientes, ao diagnóstico, variou de cinco anos a 76 anos, com mediana de 24 anos (20 – 32). Verificou-se apenas um pico de incidência, a qual ocorreu entre 10 e 39 anos, com 78 pacientes (80,4%). (Gráfico 4)

Gráfico 4: Idade dos Pacientes ao Diagnóstico do LHC.



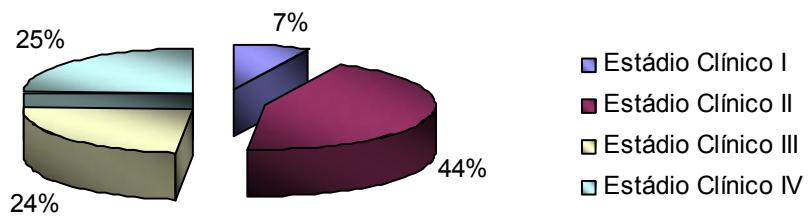
Quanto ao subtipo histológico, 65 pacientes (67,0%) eram portadores de LHC subtipo esclerose nodular, 21 pacientes (21,6%) apresentaram o subtipo celularidade mista, cinco pacientes (5,2%) apresentaram o subtipo rico em linfócitos, quatro pacientes (4,1%) apresentaram o subtipo depleção linfocitária e dois pacientes (2,1%) apresentaram o subtipo interfolicular. (Gráfico 5)

Gráfico 5: Subtipo Histológico do LHC.



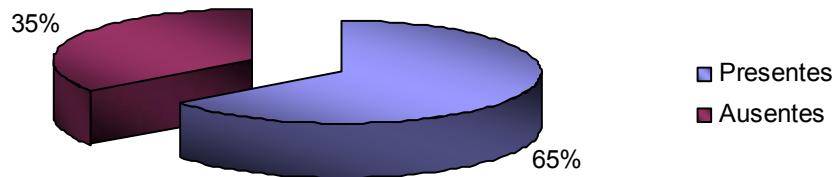
Sete pacientes (7,2%) apresentavam-se ao diagnóstico em estádio clínico I da classificação de Cotswolds, 43 pacientes (44,3%) apresentavam-se em estádio clínico II, 23 pacientes (23,7%) em estádio clínico III e 24 pacientes (24,8%) em estádio clínico IV. (Gráfico 6)

Gráfico 6: Estágio Clínico da Doença.



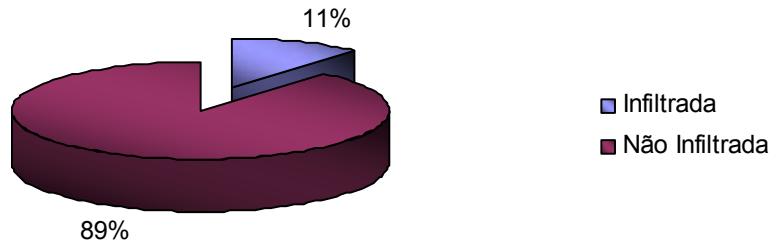
Sintomas B estavam presentes em 63 pacientes (64,9%) e ausente em 34 pacientes (35,1%). (Gráfico 7)

Gráfico 7: Presença de Sintomas B nos Pacientes com LHC.



Onze pacientes (11,3%) apresentaram infiltração da medula óssea, ao diagnóstico. (Gráfico 8)

Gráfico 8: Presença de Infiltração da Medula Óssea dos Pacientes com LHC.



A prevalência do marcador CD 15 foi de 81,4% (79 pacientes), (Gráfico 9) do CD 20 foi de 38,1% (37 pacientes) (Gráfico 10) e do CD 30 foi de 100,0% (97 pacientes).

Gráfico 9: Prevalência do Marcador CD 15 no LHC.

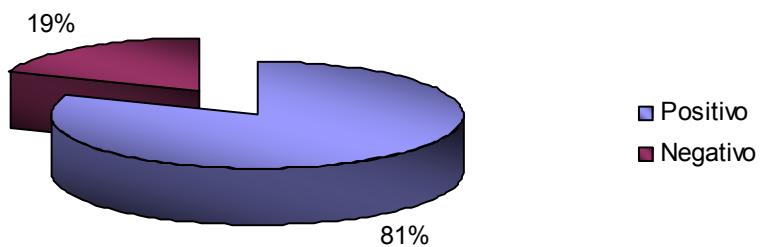
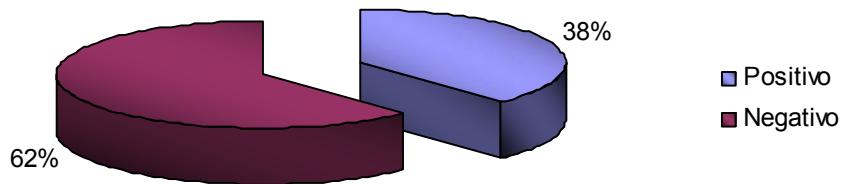


Gráfico 10: Prevalência do Marcador CD 20 no LHC.



Vinte e seis pacientes (26,8%) foram refratários ao tratamento inicial com o esquema ABVD, necessitando de uma segunda abordagem terapêutica. (Gráfico 11) Dos 71 pacientes que tiveram remissão completa do linfoma, seis (8,5%) tiveram recidiva do tumor durante o período de acompanhamento. (Gráfico 12)

Treze pacientes (13,4%) foram a óbito durante o período de acompanhamento, sendo que todos os óbitos ocorreram em decorrência da evolução da doença ou em consequência de complicações do tratamento.

Gráfico 11: Refratariedade dos Pacientes ao Tratamento Inicial com o Esquema ABVD.

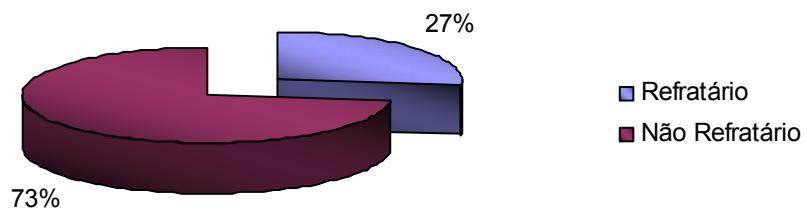
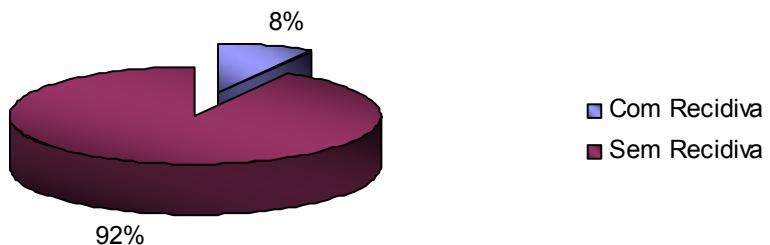


Gráfico 12: Recidiva do LHC após Remissão Completa.



O tempo de acompanhamento dos pacientes variou de um dia a 68 meses, com tempo médio de acompanhamento igual a 32,5 meses.

O tempo livre de doença variou de zero a 60 meses, com mediana de 17,5 meses (05 – 34).

ANÁLISE DO PROGNÓSTICO QUANTO A REFRATARIEDADE

A análise do prognóstico do LHC quanto a refratariedade ao tratamento inicial com o esquema poliquimioterápico ABVD foi realizada avaliando o sexo do paciente, a idade do paciente (<50 anos x ≥ 50 anos), a classificação histológica do linfoma, a positividade do marcador imunológico CD 15 e do CD 20, o estádio clínico da doença (graus I e II x graus III e IV), a presença de sintomas B, o hematócrito ($<42\%$ x $\geq 42\%$ em homens e $<37\%$ x $\geq 37\%$ em mulheres), a hemoglobina (<13 mg/dL x ≥ 13 mg/dL em homens e <12 mg/dL x ≥ 12 mg/dL em mulheres), a leucometria, a linfometria, a plaquetometria, o valor do VHS, o valor da glicemia sérica de jejum, o valor da fosfatase alcalina sérica, o valor do LDH sérico e a presença de biópsia de medula óssea infiltrada pelo linfoma.

Na análise bivariada a presença do CD 20 positivo, a presença de sintomas B e a elevação do valor da desidrogenase lática apresentaram relação de pior prognóstico no que se refere a refratariedade, com $p < 0,05$.

Tabela 13: Variáveis Analisadas quanto à Relação de Prognóstico na Refratariedade do LHC ao Tratamento Inicial com o Esquema ABVD (Análise Bivariada).

Variável independente	Freqüência de refratariedade	OR (95% CI)	Valor de p
Sexo:			
Masculino	11/46 (23,9%)		
Feminino	15/51 (29,4%)	0,75 (0,27-2,05)	P = 0,54
Idade:			
< 50 anos	24/81 (29,6%)		
≥ 50 anos	2/16 (12,5%)	0,34 (0,04-1,68)	P = 0,16
Tipo histológico:			
Depleção linfocítica	1/4 (25,0%)		
Rico em linfócitos	2/5 (40,0%)		
Esclerose nodular	19/65 (29,2%)		
Celularidade mista	4/21 (19,0%)		
Interfolicular	0/2 (0%)		P = 0,73
CD 15:			
Negativo	7/18 (38,9%)		
Positivo	19/79 (24,1%)	0,50 (0,15-1,75)	P = 0,20
CD 20:			
Negativo	11/60 (18,3%)		
Positivo	15/37 (40,5%)	3,04 (1,09-8,54)	P = 0,017
Estádio clínico:			
I+II	10/50 (20,0%)		
III+IV	16/47 (34,0%)	2,06 (0,75-5,82)	P = 0,12
Sintomas B:			
Ausentes	4/34 (11,8%)		
Presentes	22/63 (34,9%)	4,02 (1,18-17,51)	P = 0,014
Hematórito:			
<42 (M) / <37 (F)	18/65 (27,7%)		
≥42 (M) / ≥37 (F)	8/32 (25,0%)	0,87 (0,28-2,49)	P = 0,78
Hemoglobina:			
<13 (M) / <12 (F)	9/40 (22,5%)		
≥13 (M) / ≥12 (F)	17/57 (29,8%)	0,68 (0,24-1,90)	P = 0,42
Leucometria:			
Não Refr: Median (IQR)	7.500 (5.500-10.300)		
Refr: Median (IQR)	8.900 (4.400-12.500)		P = 0,34*
Linfometria:			
Não Refr: Median (IQR)	19 (11-25)		
Refr: Median (IQR)	20 (9-34)		P = 0,93*
Plaquetometria:			
Não Refr: Median (IQR)	303,5 (232-371)		
Refr: Median (IQR)	345 (224-427)		P = 0,48*
VHS:			
Não Refr: Median (IQR)	52,5 (17-78)		
Refr: Median (IQR)	62 (43-91)		P = 0,32*

Glicemia de jejum: Não Refr: Median (IQR) Refr: Median (IQR)	89 (82-96) 88 (78-109)		P = 0,89*
Fosfatase alcalina: Não Refr: Median (IQR) Refr: Median (IQR)	201 (130-281) 286 (158-414)		P = 0,12*
LDH: Não Refr: Median (IQR) Refr: Median (IQR)	248,5 (200,5-389,5) 356 (208,5-545)		P = 0,04*
Biopsia de medula óssea			
Negativa Positiva	21/86 (24,4%) 5/11 (45,5%)	2,58 (0,56-11,22)	P = 0,14

* Wilcoxon two sample test

Outros: chi square test

Na análise multivariada tipo regressão logística envolvendo todas as variáveis que apresentaram $p < 0,2$ na análise bivariada (idade do paciente, positividade do marcador imunológico CD 20, estádio clínico da doença, presença de sintomas B, fosfatase alcalina sérica, LDH sérico e biópsia de medula óssea infiltrada pelo linfoma), (Tabela 14) a presença do marcador CD 20 positivo aumentou a chance de refratariedade em 3,60 vezes (Tabela 15) e a presença de sintomas B aumentou a chance de refratariedade em 5,41 vezes, (Tabela 16) refletindo um pior prognóstico no que se refere a refratariedade do LHC ao tratamento inicial com o esquema ABVD.

Tabela 14: Variáveis Analisadas quanto à Relação de Prognóstico na Refratariedade do LHC ao Tratamento Inicial com o Esquema ABVD (Análise Multivariada).

Variável independente	OR	95% CI
Idade	0,96	0,92 – 1,00
CD 20	3,60	0,99 – 13,09
Sintomas B	5,41	1,16 – 25,34
LDH	1,00	1,00 – 1,01

Tabela 15: Relação de Prognóstico entre a Refratariedade do LHC ao Tratamento Inicial com o Esquema ABVD e a Positividade do CD 20.

	Refratário	Não refratário
Pacientes com CD 20 negativo	11/60 (18,3%)	49/60 (81,7%)
Pacientes com CD 20 positivo	15/37 (40,5%)	22/37 (59,5%)

OR = 3,60 (0,99 – 13,09)

Apenas 11 dos 60 pacientes (18,3%) com CD 20 negativo foram refratários ao tratamento inicial com o esquema ABVD, e uma grande parcela dos 37 pacientes com CD 20 positivo foram refratários ao tratamento inicial com o esquema ABVD (40,5%).

Tabela 16: Relação de Prognóstico entre a Refratariedade do LHC ao Tratamento Inicial com o Esquema ABVD e a Presença dos Sintomas B.

	Refratário	Não refratário
Sintomas B presentes	22/63 (34,9%)	41/63 (65,1%)
Sintomas B ausentes	4/34 (11,8%)	30/34 (88,2%)

OR = 5,41 (1,16 – 25,33)

Apenas quatro dos 34 pacientes (11,8%) que não apresentaram sintomas B foram refratários ao tratamento inicial com o esquema ABVD, e uma grande parcela dos 63 pacientes que apresentaram sintomas B foram refratários ao tratamento inicial com o esquema ABVD (34,9%).

A elevação do valor da desidrogenase lática apresentou relação de pior prognóstico no que se refere a refratariedade, com $p = 0,04$. A mediana do valor da LDH nos pacientes não refratários ao tratamento inicial foi de 248,5 mg/dL enquanto a mediana do valor da LDH nos pacientes refratários foi de 356 mg/dL.

8. DISCUSSÃO

Os fatores prognósticos em linfoma de Hodgkin estão desaparecendo devido à bem sucedida adaptação à força do tratamento para a doença individual do paciente. É tempo para refocar as pesquisas para olhar por fatores prognósticos em direção a uma relação entre a doença individual e a força do tratamento necessária para obter uma alta chance de cura.⁵⁴

IMUNOHISTOQUÍMICA: CD 20

Em estudos realizados no Brasil, Pinto⁹⁸ encontrou uma positividade para o CD 20 de 4,5%, Abreu² encontrou uma positividade de 8,8%, em maiores de 18 anos, no Ceará, Vassalo¹²⁵ encontrou uma positividade de 9,0%, Oliveira⁹⁴ encontrou uma positividade de 12,0%, no Ceará e de 17,6% em São Paulo.

Em uma revisão bibliográfica internacional a positividade para o CD 20 variou de 4,5% Pinto⁹⁸ a 58,2% Schmid.¹⁰⁹ (Tabela 8) Em nosso estudo, a positividade para o CD 20 foi de 38,1% (37/97 pacientes), o que está elevado em comparação com a maioria dos trabalhos já publicados, mas que pode ter ocorrido devido a uma melhora da técnica utilizada. Vassalo^{124,125} refere que a expressão do CD 20 e a variação em sua expressão pode ser devido a detalhes

técnicos, como procedimentos de fixação diferentes, anticorpos ou métodos de recuperação antigênica usada.

A positividade do marcador CD 20 foi um importante fator de pior prognóstico no que se refere à refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com um $p = 0,017$, um OR = 3,04 e intervalo de confiança variando de 1,09 – 8,54.

Apenas Donnelly,³² nos EUA, estudou a relação entre a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com a positividade do marcador imunológico CD 20. Ele estudou 181 pacientes, dos subtipos EN e CM, com um protocolo de tratamento que possuía vários tipos de tratamento diferentes, dependendo do grau da doença. Os pacientes foram tratados exclusivamente com radioterapia ou com vários esquemas de poliquimioterapia, como: ABVD, MOPP/ABVD, MOPP/ABV ou outros esquemas, associados ou não à radioterapia. Ele encontrou relação de prognóstico da presença do CD 20 com o linfoma de Hodgkin, sendo que a presença do CD 20 estava relacionada com pior prognóstico quanto à refratariedade, o que coincide com os nossos resultados.

SINTOMAS B

Neste trabalho encontrou-se uma grande incidência de pacientes com sintomas constitucionais B, 63 pacientes (64,9%), o que não foi encontrado por Chaves (PB)²⁴ e nem por Pitombeira (CE),⁹⁹ com 27,8% e 33,3% dos pacientes apresentando sintomas B. No entanto nossos dados coincidem com os de Broecker Neto (RS),¹⁹ que encontrou a presença dos sintomas B em 59,7% dos pacientes estudados. (Tabela 9)

Em nossa pesquisa a presença de sintomas B também foi um importante fator de pior prognóstico no que se refere a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com um $p = 0,014$, OR = 4,02 e intervalo de confiança variando de 1,18 – 17,51.

Löffler⁷⁴ em sua metanálise também evidenciou que a presença de sintomas B está relacionada à pior prognóstico no que se refere a refratariedade do LHc à primeira abordagem terapêutica. É importante ressaltar que no trabalho de Löffler, como se tratou de uma metanálise, o tratamento inicial foi extremamente variado, com radioterapia exclusiva, vários esquemas de poliquimioterapia exclusivas ou até poliquimioterapias diferentes associadas à radioterapia.

LDH

Em nossa pesquisa a elevação do valor sérico do LDH também foi um fator de pior prognóstico no que se refere a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com um $p = 0,04$.

Garcia⁴³ encontrou que os níveis séricos de LDH maiores que 320UI/mL estão relacionados a maior taxa de refratariedade ao tratamento inicial, com $p < 0,0001$, o que foi semelhante ao encontrado em nossa pesquisa.

IMUNOHISTOQUÍMICA: CD 15

O antígeno CD 15 representa aqueles antígenos relacionados aos estágios tardios da granulopoiese, não significando, porém, que a origem do LHC seja nos granulócitos.⁹⁸

Em estudos realizados no Brasil, Abreu² encontrou positividade para o CD 15 de 97,1%, em pacientes maiores de 18 anos. Pinto⁹⁸ encontrou positividade para o CD 15, de 87,8% e Oliveira⁹⁴ encontrou positividade para o CD 15 de 95,1% no Ceará e de 82,3% em São Paulo.

Em uma revisão bibliográfica internacional foi encontrada uma positividade para o CD 15 variando entre 27,3% Forni⁴⁰ a 100,0% Hyder.⁵⁸ (Tabela 7) Em nosso trabalho a positividade foi de 81,4%, o que está dentro dos padrões descritos na literatura nacional e internacional.

Wasielewski¹²⁷ cita que a positividade do CD 15 pode ter sido superestimada em estudos anteriores devido a problemas técnicos.

Em nosso trabalho a presença ou a ausência do CD 15 não apresentou relação de prognóstico quanto a refratariiedade do LHC ao tratamento inicial com ABVD com $p = 0,20$.

Alguns autores^{35,81,86,96,127} estudaram a relação entre o prognóstico do LHC e a presença do CD 15, particularmente no que se refere ao tempo livre da doença, a sobrevida do paciente e a recidiva do linfoma, contudo não foram encontrados estudos na literatura relacionando a positividade do CD 15 com a refratariiedade do LHC à primeira abordagem terapêutica.

IMUNOHISTOQUÍMICA: CD 30

A positividade para o CD 30 é de extrema importância para o diagnóstico do linfoma de Hodgkin clássico. Este estudo, utilizando o anticorpo Ber H2 mostrou 100% de positividade, igualmente ao encontrado por Pinto.⁹⁸ Oliveira⁹⁴ encontrou uma positividade de 100% para os casos do ceará e de 92% para os casos de São Paulo. Pinto⁹⁸ também encontrou positividade em 100% dos casos da França. Abreu² encontrou positividade para o CD 30 de 97,1%, em pacientes maiores de 18 anos.

Convém ressaltar que outras patologias também podem resultar em positividade para o CD 30, como o linfoma anaplásico, o LNH periférico, o linfoma B da zona do manto, entre outras.¹⁰⁷

A negatividade para o CD 30 em casos de LHC, onde se verifica células atípicas com morfologia semelhante a células RS e suas variantes em meio celular inflamatório e história clínica compatível com tal, pode ser justificado por perda de antigenicidade do material pesquisado ou mesmo erro de técnica, que pode ir desde o processamento macroscópico, como a má fixação em formalina, fragmentação do material, até a histotecnologia, como alteração da temperatura de parafina ou passagens muito rápidas pela bateria formol-álcool-xilol.⁹⁸

SEXO

Em nossa pesquisa foi encontrada uma maior prevalência do sexo feminino (1:1,11), o que está de conformidade com o encontrado no Brasil, particularmente nos últimos anos.

Observa-se que em pesquisas realizadas no Brasil desde a década de setenta do século passado, ocorria uma persistente maior prevalência no sexo masculino, mas nas pesquisas mais atuais têm se observado uma mudança deste padrão, com uma maior prevalência do sexo feminino, como o encontrado por Vassalo, 2002 (SP),¹²⁵ que encontrou uma maior prevalência do sexo feminino (1:1,17) e por Pinto, 2003 (CE),⁹⁸ que também encontrou uma maior prevalência do sexo feminino (1:1,36). (Tabela 2)

Em nosso trabalho o sexo do paciente não teve relação com a refratariedade do LHC à primeira abordagem terapêutica com o esquema ABVD, com um $p = 0,54$, OR = 0,75 e intervalo de confiança variando de 0,75 – 2,05. Não foram encontrados dados na literatura que indicassem uma relação de melhor ou de pior prognóstico entre a refratariedade do LHC com o sexo dos pacientes.

IDADE

Neste trabalho, a idade dos pacientes, ao diagnóstico, variou de cinco a 76 anos, com mediana de 24 anos (20 – 32). Verificou-se apenas um pico de incidência, o qual ocorreu entre 10 e 39 anos, com 78 pacientes (80,4%). Semelhante ao encontrado no Brasil, no ano de 2000, com apenas um pico de incidência, entre 10 e 49 anos, com 311 pacientes (66,9%). (Gráfico 2)

Em nosso trabalho a análise comparativa entre os pacientes com menos de 50 anos e os pacientes com 50 anos ou mais, a idade não apresentou relação com a refratariedade, com $p = 0,16$, OR = 0,34 e intervalo de confiança variando de 0,04 - 1,68.

Garcia⁴³ encontrou que pacientes com mais de 45 anos têm pior prognóstico no que se refere a refratariedade ao tratamento inicial no linfoma de Hodgkin, para Dienstbier,⁴⁴ o pior prognóstico está relacionado com pacientes com mais de 40 anos. Independente do ponto de corte observa-se que estas pesquisas indicam que a maior idade do paciente ao diagnóstico está relacionada com maior probabilidade de refratariedade, dados estes que não coincidem com o encontrado em nossa pesquisa.

No trabalho de Garcia,⁴³ os pacientes com idade superior a 45 anos apresentaram uma maior refratariedade ao tratamento inicial do LHC, com um $p = 0,008$ em uma análise multivariada, contudo em seu trabalho ocorreram variações no tratamento padronizado. Pacientes em estádios clínicos iniciais (grau I ou IIA) foram tratados exclusivamente com radioterapia. Os outros pacientes foram tratados com esquemas diferentes de poliquimioterapia, como ABVD, MOPP ou MOPP/ABV, associado ou não à radioterapia. Além disso, devido ao grande tempo de coleta de dados (1980 – 1992), até a classificação foi variada, alguns pacientes foram classificados de acordo com a classificação de Ann Arbor e outros de acordo com a classificação de Cotswolds. Esta variabilidade na classificação e principalmente no tipo de tratamento inicial torna seus dados de pouco valor estatístico no tocante ao estudo da refratariedade.

No estudo de Dienstbier,³⁰ os pacientes com mais de 40 anos de idade apresentaram uma maior probabilidade de refratariedade ao tratamento inicial do LHC, contudo, igualmente com o que ocorreu no trabalho de Garcia,⁴³ não houve uma padronização única para o tratamento inicial. Foram usados vários esquemas diferentes de poliquimioterapia associados ou não à radioterapia. Além disso, Dienstbier³⁰ usou dois protocolos diferentes de tratamento para os pacientes. Esta grande variabilidade de tratamento inicial torna os dados de Dienstbier³⁰ de pouco valor estatístico para o estudo da refratariedade ao tratamento inicial.

SUBTIPO HISTOLÓGICO

Nos últimos anos vêm se observando uma mudança no padrão histológico predominante do linfoma de Hodgkin no Ceará. Pesquisas publicadas do início dos anos setenta do século passado até o início deste século mostravam uma maior prevalência do subtipo celularidade mista, contudo a partir de meados da primeira década deste século vêm se observando uma maior prevalência do subtipo esclerose nodular (Gráfico 1) o que também foi encontrado em nossa pesquisa, com uma maior prevalência do subtipo histológico esclerose nodular, com 65 pacientes (67,0%), seguido do subtipo celularidade mista com 21 pacientes (21,6%). O que também está de acordo com o encontrado por Bittencourt, 1987¹⁶ e Bittencourt, 1992¹⁷ na Bahia, com um a predominância do subtipo EN, com 67,4% e 56%, respectivamente. (Tabela 5)

Neste trabalho foram encontrados 65 pacientes (67,0%) com esclerose nodular, 21 pacientes (21,6%) com celularidade mista, cinco pacientes (5,2%) com rico em linfócitos, quatro pacientes (4,1%) com depleção linfocítica e dois pacientes (2,1%) com interfolicular, o qual é provavelmente uma forma de transição entre as demais formas de LHc.

Em nossa pesquisa não foi encontrada uma relação entre o tipo histológico do linfoma e a sua refratariedade ao tratamento inicial, com $p = 0,73$. Glavina-durdov⁴⁵ encontrou que pacientes com o subtipo depleção linfocitária têm pior prognóstico quanto a refratariedade ao tratamento inicial do LH, com $p = 0,03$ quando comparado com os outros tipos de LH. Seus dados são relevantes porque ele padronizou o tratamento inicial com um único esquema de poliquimioterapia MOPP/ABVD associado à radioterapia quando necessária, contudo um ponto importante neste trabalho e que o diferencia do nosso é que, apesar de ser um trabalho publicado em 2001, seus dados datam de 1980 a 1990, sendo usada uma classificação do LH bem antiga, a classificação de Rye,^{24,76} de 1966. Esta classificação de Rye ainda não separava o linfoma de Hodgkin predominância linfocítica nodular do linfoma de Hodgkin clássico.

ESTÁDIO CLÍNICO

Neste trabalho foi encontrada uma maior incidência de pacientes com linfoma de Hodgkin em estádios mais avançados, sendo poucos casos de pacientes em estádio clínico I. Este fato também é observado em outros trabalhos realizados no Brasil, como o trabalho de Broecker Neto,¹⁹ que encontrou uma porcentagem de 43,5% dos pacientes em estádio clínico III e o de Bittencourt,¹⁶ que encontrou uma porcentagem de 41% dos pacientes em estádio IV. (Tabela 11)

Em nossa pesquisa foram separados dois grupos, o de pacientes em estádios clínicos iniciais (grau I ou II) e o de pacientes em estádios clínicos avançados da doença (grau III ou IV). Em uma comparação entre estes dois grupos com a refratariedade do linfoma ao tratamento com o esquema ABVD, não foi encontrada relação de prognóstico, com $p = 0,12$ e OR = 2,06 e intervalo de confiança variando de 0,75 - 5,82.

Dienstbier³⁰ e Muller⁸⁷ encontraram que os pacientes de estádio clínico III ou IV têm pior prognóstico quanto a refratariedade. Löffler,⁷⁴ em sua metanálise, também evidenciou que pacientes de estádio clínico III ou IV têm pior prognóstico no que se refere a refratariedade. Para Garcia,⁴³ este pior prognóstico ocorre nos pacientes de estádio clínico IIB, III ou IV. Estes dados não coincidem com os encontrados em nossa pesquisa.

No estudo de Dienstbier,³⁰ os pacientes de estádio clínico avançado (grau III ou IV) apresentaram uma maior probabilidade de refratariedade ao tratamento inicial do LHc, contudo, não houve uma padronização única para o tratamento inicial. Foram usados vários esquemas de poliquimioterapia associados ou não à radioterapia. Neste caso, inclusive, foram usados dois protocolos diferentes de tratamento. Esta variabilidade de tratamento inicial torna os dados de Dienstbier³⁰ de pouco valor estatístico para o estudo da refratariedade ao tratamento inicial.

No estudo de Muller⁸⁷ os pacientes com estádio clínico avançado (grau III ou IV) apresentaram uma maior probabilidade de refratariedade ao tratamento inicial do LHc, contudo, não houve uma padronização única para o tratamento inicial. O autor não cita que tipo de tratamento foi utilizado nestes pacientes, apenas refere que alguns pacientes foram tratados com uma terapia estratificada de acordo com o grau da doença e outros com uma terapia não estratificada. Fica claro que foram usados tratamentos iniciais diferentes, o que torna seus dados de pouco valor estatístico para o estudo da refratariedade ao tratamento inicial.

Na metanálise de Löffler⁷⁴ foi encontrado que pacientes com estádio clínico III ou IV tem pior prognóstico no que se refere a refratariedade do LH ao tratamento inicial, contudo esta metanálise tem muito pouco significado estatístico, pois foram coletados dados extremamente diversificados de 20 grandes centros de pesquisa que estudaram o LH nas décadas de 60, 70 e 80 do século passado, envolvendo vários tipos de tratamento inicial, que variaram de radioterapia isolada, vários tipos de poliquimioterapia isolada até a associação de vários tipos de poliquimioterapia com vários tipos de radioterapia. Além disso, foram usados vários tipos diferentes de classificação do linfoma de Hodgkin e vários tipos diferentes de estadiamento. Vários dados também estavam presentes em uma pesquisa mas não em outra, o que, ao se analisar todos os dados conjuntamente, acaba por criar um grande viés de seleção.

No trabalho de Garcia⁴³ os pacientes com estádio clínico IIB, III ou IV apresentaram uma maior refratariedade ao tratamento inicial do LHc, com um $p = 0,03$ em uma análise multivariada, contudo em seu trabalho ocorreu uma variabilidade do tipo de tratamento padronizado. Estes pacientes foram tratados com esquemas diferentes de poliquimioterapia, como ABVD, MOPP ou MOPP/ABV, associado ou não à radioterapia. Além disso, devido ao grande tempo de coleta de dados (1980 – 1992) não ocorreu uma classificação única, sendo alguns pacientes classificados de acordo com a classificação de Ann Arbor e outros de acordo com a classificação de Cotswolds. Esta variabilidade na classificação e principalmente do tratamento inicial preconizado torna seus dados de pouco valor estatístico no tocante ao estudo da refratariedade.

HEMATÓCRITO

Em nossa pesquisa o valor do hematócrito do paciente não apresentou relação de prognóstico com a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com $p = 0,78$, OR = 0,87 e intervalo de confiança variando de 0,28 - 2,49. Não foram encontrados dados na literatura que indicassem uma relação de melhor ou de pior prognóstico entre a refratariedade do LHc com o valor do hematócrito dos pacientes.

HEMOGLOBINA

Em nossa pesquisa o valor da hemoglobina do paciente não apresentou relação de prognóstico com a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com $p = 0,42$, $OR = 0,68$ e intervalo de confiança variando de $0,24 - 1,90$. Apesar de a anemia (hemoglobina $<10,5\text{mg/dL}$) ser classicamente considerada um fator de pior prognóstico para os pacientes com LHc (Índice de Hasenclever),^{53,111,121} não foram encontrados dados na literatura que indicassem uma relação de melhor ou de pior prognóstico entre a refratariedade do LHc com o valor da hemoglobina dos pacientes.

LEUCOMETRIA

Em nossa pesquisa o valor da leucometria do paciente não apresentou relação de prognóstico com a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com $p = 0,34$. Apesar de a leucocitose (>15.000 células/dL) e a leucopenia (<600 células/dL) serem classicamente considerada fatores de pior prognóstico para os pacientes com LHc (Índice de Hasenclever),^{53,111,121} não foram encontrados dados na literatura que indicassem uma relação de melhor ou de pior prognóstico entre a refratariedade do LHc com o valor da leucometria dos pacientes.

LINFOMETRIA

Em nossa pesquisa o valor da linfometria do paciente não apresentou relação de prognóstico com a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com $p = 0,93$. Não foram encontrados dados na literatura que indicassem uma relação de melhor ou de pior prognóstico entre a refratariedade do LHc com o valor da linfometria dos pacientes.

PLAQUETOMETRIA

Em nossa pesquisa o valor da plaquetometria do paciente não apresentou relação de prognóstico com a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com $p = 0,48$. Não foram encontrados dados na literatura que indicassem uma relação de melhor ou de pior prognóstico entre a refratariedade do LHc com o valor da plaquetometria dos pacientes.

VHS

Em nossa pesquisa o valor do VHS do paciente não apresentou relação de prognóstico com a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com $p = 0,32$. Löffler⁷⁴ em sua metanálise evidenciou que o VHS elevado está relacionado à pior

prognóstico para refratariedade, contudo, o valor desta metanálise no que se refere a refratariedade do LH ao tratamento inicial tem muito pouco significado estatístico, pois ele coletou dados extremamente diversificados de 20 grandes centros de pesquisa que estudaram o LH nas décadas de 60, 70 e 80 do século passado, envolvendo vários tipos de tratamento inicial, que variaram entre radioterapia isolada, vários tipos de poliquimioterapia isolada até a associação de vários tipos de poliquimioterapia com vários tipos de radioterapia. No que se refere particularmente aos dados de VHS, eles estavam presentes em apenas 61% dos pacientes estudados, o que causa um grande viés de seleção.

GLICEMIA

Em nossa pesquisa o valor da glicemia de jejum do paciente não apresentou relação de prognóstico com a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com $p = 0,89$. Não foram encontrados dados na literatura que indicassem uma relação de melhor ou de pior prognóstico entre a refratariedade do LHc com o valor da glicemia de jejum dos pacientes.

FOSFATASE ALCALINA

Em nossa pesquisa o valor sérico da fosfatase alcalina do paciente não apresentou relação de prognóstico com a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com $p = 0,12$. Não foram encontrados dados na literatura que indicassem uma relação de melhor ou de pior prognóstico entre a refratariedade do LHc com o valor sérico da fosfatase alcalina dos pacientes.

INFILTRAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA PELO LHc

Em nossa pesquisa a presença de infiltração tumoral da medula óssea do paciente não apresentou relação de prognóstico com a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD, com $p = 0,14$, OR = 2,58 e intervalo de confiança variando de 0,56 - 11,22. Müller⁸⁷ encontrou que pacientes com comprometimento da medula óssea têm maior chance de refratariedade.

No estudo de Muller,⁸⁷ os pacientes com comprometimento da medula óssea apresentaram uma maior probabilidade de refratariedade ao tratamento inicial do LHc, contudo, não houve uma padronização única para o tratamento inicial. O autor não cita que tipo de tratamento foi utilizado nestes pacientes, apenas refere que alguns pacientes foram tratados com uma terapia estratificada de acordo com o grau da doença, e outros com uma terapia não estratificada. Fica claro que foram usados tratamentos iniciais diferentes, o que torna seus dados de pouco valor estatístico para o estudo da refratariedade ao tratamento inicial.

9. CONCLUSÃO

Neste estudo sobre os fatores envolvidos na refratariedade do LHc, conclui-se que:

1. A idade dos pacientes variou de cinco a 76 anos, com apenas um pico de incidência, entre 10 anos e 39 anos, com 78 pacientes (80,4%).
2. Houve uma discreta predominância do sexo feminino (1:1,11).
3. O subtipo histológico mais freqüente foi o LHcEN (67,0%), seguido do LHcCM (21,6%).
4. A maioria dos pacientes se encontrava em estádio clínico II ao diagnóstico (44,3%).
5. A maioria dos pacientes apresentava sintomas B (64,9%).
6. Onze pacientes (11,3%) apresentaram infiltração da medula óssea, ao diagnóstico.
7. Todos os pacientes foram positivos para o CD 30, 79 pacientes (81,4%) foram positivos para o CD 15 e 37 pacientes (38,1%) foram positivos para o CD 20.
8. Vinte e seis pacientes (26,8%) apresentaram refratariedade ao tratamento inicial com poliquimioterapia ABVD.
9. Dos 71 pacientes que tiveram remissão completa do linfoma, seis (8,5%) tiveram recidiva do tumor durante o período de acompanhamento.
10. Na análise bivariada a presença do CD 20 positivo, a presença de sintomas B e a elevação do valor da desidrogenase lática apresentaram relação de pior prognóstico no que se refere a refratariedade, com $p<0,05$.
11. Em uma análise multivariada tipo regressão logística envolvendo todas as variáveis que apresentaram $p<0,2$ na análise bivariada, a presença do marcador CD 20 positivo aumentou a chance de refratariedade em 3,60 vezes e a presença de sintomas B aumentou a chance de refratariedade em 5,41 vezes, refletindo um pior prognóstico no que se refere a refratariedade do LHc ao tratamento inicial com o esquema ABVD.

10. BIBLIOGRAFIA

1. ABREU, E. S. **Doença de Hodgkin infanto-juvenil no Estado do Ceará e sua relação com o vírus de Epstein-Barr: parâmetros clínicos e análise morfológica, imunohistoquímica e por hibridização *in situ*.** Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1996.
2. ABREU, E. S. et al. Doença de Hodgkin infanto-juvenil no Estado do Ceará e sua relação com o vírus de Epstein-Barr: parâmetros clínicos e análise morfológica, imunohistoquímica e por hibridização *in situ*. **J. Bras. Patol.** v.33, n.4, p.178-84, 1997.
3. ADDIS, B. J.; ISAACSON, P. G. Large cell lymphoma of the mediastinum: a B-cell tumor of probable thymic origin. **Histopathology**. v. 10, p. 379-90, 1986.
4. AGNARSSON, B. A.; KADIN, M. E. The immunophenotype of Reed-Sternberg cells. A study of 50 cases of Hodgkin's disease using fixed frozen tissue. **Cancer**. v.63, n.11, p.2083-7, 1989.
5. ALMEIDA, J. M. M. F. **Células dendríticas foliculares: avaliação imunofenotípica no linfoma de Hodgkin clássico subtipo esclerose nodular.** Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.
6. AMBINDER, R. F. et al. Epstein-Barr virus and childhood Hodgkin's disease in Honduras and the United States. **Blood**. v.81, p.462-7, 1993.
7. ANAGNOSTOPOULOS, I. et al. European task force on lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin's disease: histologic and imunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin's disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. **Blood**. v.96, n.5, p.1889-99, 1996.
8. ARMSTRONG, A. A. et al. Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease. **Am. J. Pathol.** v.142, p.1683-8, 1993.
9. ASHTON-KEY, M. et al. Follicular Hodgkin's disease. **Am. J. Surg. Pathol.** v.19, p.1294-9, 1995.
10. AXDORPH, U. et al. Biological markers may add to prediction of outcome achieved by the international prognostic score in Hodgkin's disease. **Ann. Oncol.** v.11, p.1405-11, 2000.
11. BANKS, P. M. The pathology of Hodgkin's disease. **Semin. Oncol.** v.17, p.683-95, 1990.
12. BANKS, P. M. Pathology of malignant lymphomas. In: BENTLER, E. et al. **Williams hematology**. 5^aed.; Ed. McGraw Hill, Philadelphia. Cap. 109, p.1049-75, 1995.
13. BARGOU, R. C. et al. Constitutive nuclear factor-kappa B-Rel A activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells. **J. Clin. Invest.** v.100, p.2961-9, 1997.

14. BERILD, D.; BENDTZEN, K.; BADSBERG, E. Diagnosis of Hodgkin's disease hampered by Epstein-Barr virus infection treated with acyclovir. **Scand. J. Haematol.** v.33, p.448-52, 1984.
15. BISHOP, P. W. et al. Immunophenotypic study of lymphocyte predominance Hodgkin's disease. **Histopathology.** v.18, p.19-24, 1991.
16. BITTENCOURT, A. L. et al. Doença de Hodgkin infantil na Bahia, Brasil. **J. Pediatr.** v. 62, n.5, p.187-91, 1987.
17. BITTENCOURT, A. L.; BARBOSA, H. S. Pediatric Hodgkin's disease in Bahia, Brazil. **Oncol.** v.11, p.45-9, 1992.
18. BRITES, P. M.; SOUSA, J. V. Hodgkin's disease in children: seventeen years experience at the Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. **Cancer.** v.48, p.1550-6, 1981.
19. BROECKER NETO, A. et al. Doença de Hodgkin: estudo epidemiológico e clínico em uma população parcial no Rio Grande do Sul. **Rev. Bras. Cancerol.** v.32, n.3, p.245-50, 1986.
20. BROUSET, P. Recent advances in Hodgkin's disease. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA. **Curso curto CC11.** Sociedade Brasileira de Patologia, Curitiba, 1999.
21. BURKE, J. S. Hodgkin's disease: histopathology and differential diagnosis. In: KNOWLES, D. M. **Neoplastic hematopathology.** Ed. Williams and Wilkins, Baltimore. Cap. 16, p. 497-533, 1992.
22. BURRONI, D. et al. Site-specific monoclonal antibodies against peanut agglutinin (PNA) from *Arachis hypogaea*: immunohistochemical study of tissue-cultured cells and of 27 cases of Hodgkin's disease. **Am. J. Pathol.** v.131, p.351-60, 1988.
23. CHAN, J. K. C. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. **Hematological Oncology.** v.19, p.129-50, 2001.
24. CHAVES, E. Doença de Hodgkin em crianças (0-14 anos) – Estudo clínico-patológico de 18 casos. **Rev. Bras. Cirurgia.** v.62, p.25-35, 1972.
25. CHAVES, E. Hodgkin's disease in the first decade. **Cancer.** v.31, p.925-30, 1973.
26. CHU, P. G. et al. Immunophenotyping of hematopoietic in neoplasms. **Semin. Diag. Pathol.** v.17, n.3, p.236-56, 2000.
27. COTRAN, R. S. et al. **Robbins-Patologia estrutural e funcional.** 7^a ed.; Ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2005.
28. DIEHL, V.; THOMAS, R. K.; RE, D. Hodgkin lymphoma – diagnosis and treatment. **Lancet.** v.5, p.19-26, 2004.

29. DIENSTBIER, Z. et al. Prognostic factors in Hodgkin's disease. **Neoplasma.** v.33, n.6, p.731-5, 1986.
30. DIENSTBIER, Z. et al. A multivariate analysis of prognostic factors in adult Hodgkin's disease. **Neoplasma.** v.36, n.4, p.447-56, 1989.
31. DOGAN, A. et al. Micronodular T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma of the spleen: histology, immunophenotype and differential diagnosis. **Am. J. Surg. Pathol.** v.27, p.903-11, 2003.
32. DONNELLY, G. B. et al. Increased treatment failure in patients with CD 20 positive classic Hodgkin's disease. **Blood.** v.94, p.598, 1999.
33. DORFMAN, R. F. et al. An evaluation of the utility of anti-granulocyte and anti-leukocyte monoclonal antibodies in the diagnosis of Hodgkin's disease. **Am. J. Pathol.** v.123, p.508-19, 1986.
34. ELLIS, P. A. et al. Hodgkin's cells express a novel pattern of adhesion molecules. **Clin. Exp. Immunol.** v.90, p.117-23, 1992.
35. ENBLAD, G.; SUNDSTRON, C.; GLIMERLIUS, B. Immunohistochemical characteristics of Hodgkin and Reed-Sternberg cells in relation to age and clinical outcome. **Histopathology.** v.22, p.535-41, 1993.
36. FERREIRA, F. V. A.; OLIVEIRA, E. G.; ALENCAR, J. E. B. Doença de Hodgkin: peculiaridades estatísticas em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Rev. Med. Univ. Fed. Ceará.** v.17, p.15-8, 1977.
37. FERREIRA, F. V. A., MENEZES, D. B. Doença de Hodgkin – Interrelação linfócitos-“células-alvo”, como índice morfológico do prognóstico. **Rev. Med. Univ. Fed. Ceará.** v.17, p.19-23, 1977.
38. FERRY, J. A. et al. Hodgkin's disease, nodule sclerosis type. **Cancer.** v.71, p.457-63, 1993.
39. FILHO, G. B. **Bogliolo – Patologia.** 6^a ed.; Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000.
40. FORNI, M. et al. B and T lymphocytes in Hodgkin's disease. An immunohistochemical study utilizing heterologous and monoclonal antibodies. **Cancer.** v.55, p.728-37, 1985.
41. FRIERSON, H. F.; DONALD, J. L. Sensitivity of LeuM1 as a marker in Hodgkin's disease. **Arch. Pathol. Lab. Med.** v.109, p.1024-8, 1985.
42. GAD EL-MAWLA, N. et al. Pediatric Hodgkin's disease in Egypt. **Cancer.** v.52, n.6, p.1129-31, 1983.
43. GARCIA, R. et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin's disease. **Br. J. Cancer.** v.68, p.1227-31, 1993.

44. GAUSE, A. et al. Clinical significance of Soluble CD30 antigen in Sera of patients with untreated Hodgkin's disease. **Blood**. v.77, n.9, p.1983-8, 1991.
45. GLAVINA-DURDOV, M. et al. Assessment of the prognostic impact of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression in Hodgkin's disease. **British Journal of Cancer**. v.9, n.84, p.1227-34, 2001.
46. GOBBI, P. G. et al. Tonsillectomy: a prognostic factor in Hodgkin's disease? **Tumori**. v.67, p.425-30, 1981.
47. HALL, P. A.; D'ARDENNE, A. J. Value of CD15 immunostaining in diagnosing Hodgkin's disease. **J. Clin. Pathol.** v.40, p.1298-304, 1987.
48. HALL, P. A.; D'ARDENNE, A. J.; STANSFELD, A. G. Paraffin section immunohistochemistry. 1. Non- Hodgkin's lymphoma. **Histopathology**. v.13, p.149-60, 1988.
49. HALUSKA, F. G.; BRUFSKY, A. M.; CANELLOS, G. P. The cellular biology of the Reed-Sternberg cell. **Blood**. v.84, p.3-13, 1989.
50. HALUSKA, F. G.; BRUFSKY, A. M.; CANELLOS, G. P. The cellular biology of the Reed-Sternberg cell. **Blood**. v.84, p.1005-19, 1994.
51. HANCOCK, B. W.; DUNSMORE, I. R.; SWAN, H. T. Lymphopenia a bad prognostic factor in Hodgkin's disease. **Scand. J. Haematol.** v.29, p.193-9, 1982.
52. HARRIS, N. L. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the international lymphoma study group. **Blood**. v.84, n.5, p.1361-92, 1994.
53. HASENCLEVER, D. et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. **N. Engl. J. Med.** v.339, n.21, p.1506-14, 1998.
54. HASENCLEVER, D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. **Ann. Oncol.** v.13, Suppl. 1, p.75-8, 2002.
55. HSU, S. M.; JAFFE, E. S. Leu M1 and peanut agglutinin stain the neoplastic cells of Hodgkin's disease. **Am. J. Clin. Pathol.** v.82, p.29-32, 1984.
56. HUDSON, M. M.; DONALSON, S. S. Hodgkin's disease. **Ped. Clin. North Am.** v.4, p.897-913, 1997.
57. HUMMEL, M. et al. Hodgkin's disease with monoclonal and polyclonal populations of Reed-Sternberg cells. **N. Engl. J. Med.** v.33, n.14, p.901-6, 1995.
58. HYDER, D. M.; SCHNITZER, B. Utility of Leu M1 monoclonal antibody in the differential diagnosis of Hodgkin's disease. **Arch. Pathol. Lab. Med.** v.110, p.416-9, 1986.

59. ISAACSON, P. G. et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein expression by Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells in acute infectious mononucleosis. **J. Pathol.** v.167, p.267-71, 1992.
60. JACK, A. S. et al. Use of LeuM1 and antiepithelial membrane antigen monoclonal antibodies for diagnosing Hodgkin's disease. **J. Clin. Pathol.** v.39, p.267-70, 1986.
61. JACKSON, H.; PARKER, F. Hodgkin's Disease. **N. Engl. J. Med.** v.231, p.35-44, 1944.
62. JAFFE, E. S. et al. **Pathology and genetics tumors of hematopoietic and lymphoid tissues: World Organization Classification of Tumors**. Ed. IARC, Lyon, 2001.
63. JANDL, J. H. **Blood: textbook of hematology**. 2^a ed.; Ed. Little Brown, Boston. Cap. 27, p.1099-135, 1996.
64. KANT, J. A. et al. The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte-depleted Hodgkin's disease. **J. Clin. Oncol.** v.4, n.3, p.284-94, 1986.
65. KIM, H. K. et al. Hodgkin's disease in elderly patients (≥ 60): clinical outcome and treatment strategies. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** v.56, n.2, p.556-60, 2003.
66. KIRCHHOFF, L. V. et al. A case-control study of Hodgkin's disease in Brazil. Epidemiologic aspects. **Am. J. Epidemiol.** v.112, p.595-608, 1980.
67. KORNSTEIN, M. J. et al. Leu M1 and S100 in Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphomas. **Am. J. Cardiol. Pathol.** v.85, p.433-7, 1986.
68. LAURITZEN, A. F.; RALFKIAER, E. Use of monoclonal antibodies for the typing of malignant lymphomas in routinely processed biopsy samples. **APMIS.** v.99, p.631-9, 1991.
69. LEITE, L. P. **Estudo analítico da associação da doença de Hodgkin com o vírus de Epstein-Barr em uma região tropical de Fortaleza, Ceará-Brasil**. Comparação com dados oriundos de pesquisas em regiões com distintos níveis de desenvolvimento social e econômico. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1998.
70. LEONCINI, L. et al. Hodgkin's disease and CD30-positive anaplastic large cell lymphomas – a continuous spectrum of malignant disorders. A quantitative morphometric and immunohistologic study. **Am. J. Pathol.** v.137, n.5, p.1047-57, 1990.
71. LEVY, L. M. Hodgkin's disease in black zimbabweans. **Cancer.** v.61, p.189-94, 1988.
72. LISTER, T. A. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staining of patients with Hodgkin's disease: Costwolds Meeting. **J. Clin. Oncol.** v.17, n.11, p.1630-6, 1989.
73. LOEFFLER, M. et al. Prognostic risk factors in advanced Hodgkin's lymphoma. **Blood.** v.56, p.273-81, 1988.

74. LÖFFLER, M. et al. Workshop I: Review on prognostic factors. **Ann. Oncol.** v.3, suppl.4, p.63-6, 1992.
75. LOW, S. E. et al. Prognostic markers in malignant lymphoma: an analysis of 1,198 patients treated at a single centre. **Int. J. Oncol.** v.19, p.1203-9, 2001.
76. LUKES, R. J. et al. Report of the nomenclature committee. **Cancer Research.** v.26, p.1311, 1966.
77. MACHADO, J. C.; SILVEIRA FILHO, J. F.; RUSSO, A. D. Epidemiology of Hodgkin's disease in children. A study of 36 cases. **Mem. Inst. Butantan.** v.35, p.55-61, 1971.
78. MACK, T. M. et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. **N. Engl. J. Med.** v.332, p.413-8, 1995.
79. MACMAHON, B. Epidemiological of Hodgkin's disease. **Cancer.** v.26, p.1189-200, 1966.
80. MARINHO, H. M. **Hematologia.** Ed. Sarvier, São Paulo, 1984.
81. MASCAREL, I. et al. Prognostic value of phenotyping by Ber-H2, Leu-M1, EMA in Hodgkin's disease. **Arch. Pathol. Lab. Med.** v.114, p.953-5, 1990.
82. MEDEIROS, L. J.; WEISS, L. M.; WARNKE, R. A. Utility of combing antigranulocyte with antileukocyte antibodies in differentiating Hodgkin's disease from non- Hodgkin's lymphoma. **Cancer.** v.62, n.12, p.2475-81, 1988.
83. MEIS, J. M.; OSBORNE, B. M.; BUTLER, J. J. A comparative marker study of large cell lymphoma, Hodgkin's disease, and true histiocytic lymphoma in paraffin-embedded tissue. **Am. Journ. Clin. Pathol.** v.86, n.5, p.591-9, 1986.
84. MENESTRINA, F.; CHILOSI, M.; SCARPA, A. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease and anaplastic large-cell (CD 30+) lymphoma: distinct entitie or nonspecific patterns? **Semin. Diagn. Pathol.** v.12, p.256-69, 1995.
85. MOLOT, R. S. et al. The clinical relevance of L26, a B-cell-specific antibody, in Hodgkin's disease. **Am. J. Clin. Oncol.** v.3, n.7, p.185-8, 1994.
86. MONTALBAN, C. et al. Influence of biologic markers on the outcome of Hodgkin's lymphoma: a study by the Spanish Hodgkin's Lymphoma Study Group. **J. Clin. Oncol.** v.9, n.22, p.1664-73, 2004.
87. MULLER, C. P.; TRILLING, B.; STEINKE, B. The prognostic significance of total serum cholesterol in patients with Hodgkin's disease. **Cancer.** v.69, n.4, p.1042-6, 1992.
88. MURAD, A. M. **Abordagem terapêutica da doença de Hodgkin in Temas de Hematologia – Programa educacional e conferências do XVI Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia.** Imprensa Universitária. Belo Horizonte, 1997.

89. MYSKOW, M. W.; KRAJEWSKI, A. S. Immunoreactivity of Reed-Sternberg cells in paraffin and frozen section. **J. Clin. Pathol.** v.39, p.1043-5, 1986.
90. NADALI, G. et al. Serum levels of soluble CD30 are elevated in the majority of untreated patients with Hodgkin's disease and correlate with clinical features and prognosis. **J. Clin. Oncol.** v.12, n.4, p.793-7, 1994.
91. NEIMAN, R. S.; ROSEN, P. J.; LUKES, R. J. Lymphocyte-depletion Hodgkin's disease. A clinicopathological entity. **N. Engl. J. Med.** v.288, p.751-5, 1973.
92. NORBERG, B. et al. Hodgkin's disease in Northern Sweden 1971-1981. II. A retrospective analysis of prognostic factors. **Acta Oncol.** v.30, n.5, p.597-601, 1991.
93. NORTON, A. J.; ISAACSON, P. J. An immunocytochemical study of T cell lymphoma using monoclonal and polyclonal antibody effective in routinely wax embedded tissue. **Histopathology.** v.10, p.1243-60, 1986.
94. OLIVEIRA, D. E. et al. Hodgkin's disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil. Characterization of Clinicopathologic aspects and relationship with Epstein-Barr virus infection. **A. M. J. Pathol.** v.118, p.25-30, 2002.
95. OLIVEIRA, H. P. **Hematologia Clínica.** Ed. Atheneu, Rio de Janeiro, 1990.
96. PETRELLA, T. et al. CD 15 antigen in Hodgkin's disease. **Pathol. Res. Pract.** v.6, p. 886-90, 1989.
97. PINKUS, G. S.; THOMAS, P.; SAID, J. W. Leu-M1 – A marker for reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. An imunoperoxidase study of paraffin-embedded tissues. **Am. J. Pathol.** v.119, p.244-52, 1985.
98. PINTO, M. T. **Estudo comparativo da associação do vírus de Epstein-Barr com o linfoma de Hodgkin clássico em adulto. Estudo imuno-histoquímico e por hibridização in situ de casos do Ceará (Brasil) e da França.** Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2003.
99. PITOMBEIRA, M. S. et al. Doença de hodgkin na infância e na adolescência. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. Univ. São Paulo.** v. 42, n. 6, p. 253-9, 1987.
100. POPPEMA, S. et al. Lymphadenopathy morphologically consistent with Hodgkin's disease associated with Epstein-Barr virus infection. **Am. J. Clin. Pathol.** v.84, p.385-90, 1985.
101. POPPEMA, S. Lymphocyte predominance Hodgkin's disease. **Semin. Diagn. Pathol.** v.9, n.4, p.257-64, 1992.
102. PORTLOCK, C. S. et al. Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. **British J. Haematol.** v.125, p.701-8, 2004.
103. RAPAPORT, S. I. **Hematologia.** 2^a ed.; Ed. Roca, São Paulo, 1990.

104. RASSIDAKIS, G. Z. et al. CD20 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: Associations with presenting features and clinical outcome. **J. Clin. Oncol.** v.20, n.5, p.1278-87, 2002.
105. REE, H. J.; NEIMAN, R. S.; MARTINS, A. W. Paraffin section markers of Reed-Sternberg cells. A comparative study of peanut agglutinin, Leu-M1, LN2, and Ber H2. **Cancer.** v.63, p.2030-6, 1989.
106. REYES, F. Maladie de Hodgkin. **Encycl. Med. Chir.** v.2, p.13016A1-13016A17, 1990.
107. SAID, J. W. The immunohistochemistry of Hodgkin's disease. **Semin. Diagn. Pathol.** v.9, n.4, p.265-71, 1992.
108. SARKER, A. B. et al. Bauhinia purpurea – a new paraffin section marker for Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: a comparison with Leu-M1 (CD15), LN2 (CD74), peanut agglutinin, and Ber-H2 (CD30). **Am. J. Pathol.** v.141, p.19-23, 1992.
109. SCHMID, C. et al. Expression of B-cell antigen by Hodgkin's disease and Reed-Sternberg cells. **Am. J. Pathol.** v.139, p.701-7, 1991.
110. SHEIBANI, K. et al. Leu-M1 antigen in human neoplasms an immunohistologic study of 400 cases. **Am. Journ. Surg. Pathol.** v.10, n.4, p.227-36, 1986.
111. SMITH, R. S. et al. Prognostic factors for children with combined modality therapy. **J. Clin. Oncol.** v.21, p.2026-32, 2003.
112. SPECHT, L.; NISSEN, N. I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. **Eur. J. Haematol.** v.41, p.359-67, 1988.
113. SPECHT, L.; NISSEN, N. I. Hodgkin's disease and age. **Eur. J. Haematol.** v.43, p.127-35, 1989.
114. SPECTOR, N. et al. MOPP / ABV yields good results in a public hospital population with Hodgkin disease in Brazil. **Cancer.** v.71, p.2823-7, 1993.
115. STEIN, H. et al. The expression of the Hodgkin's disease associate antigen Kil in reactive and neoplastic tissue: evidence that Reed Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. **Blood.** v.66, p.848-58, 1985.
116. STEIN, H. Hodgkin's disease in Proposed world health organization classification of neoplastic disease of hematopoietic and lymphoid tissues. **Am. J. Surg. Pathol.** v.1, n.21, p.119-21, 1997.
117. STRAUCHEN, J. A.; DIMITRIU-BONA, A. Immunopathology of Hodgkin's disease. Characterization of Reed-Sternberg cells with monoclonal antibodies. **Am. J. Pathol.** v.123, p.293-300, 1986.

118. SUNDEEN, J. et al. Rearranged antigen receptor genes in Hodgkin's disease. **Blood.** v.70, n.1, p.96-103, 1987.
119. SWERDLOW, S. H.; WRIGTH, S. A. The spectrum of Leu M1 staining in lymphoid and hematopoietic proliferations. **Am. J. Clin. Pathol.** v.85, p.283-8, 1986.
120. TAMARU, J. et al. Reciprocal/dichotomic expression of vimentin and B cell differentiation antigens in Reed-Sternberg's cells. **Virchows Archiv A. Pathol. Anat. Histopathol.** v.416, p.213-20, 1990.
121. THOMAS, R. K. et al. Hodgkin's lymphoma – molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. **Lancet.** v.5, p.11-8, 2004.
122. TOUHAMI, H. et al. Prognostic value of the epithelial membrane antigen (EMA) in the case of Hodgkin's disease. **Neoplasma.** v.38, n.4, p.433-7, 1991.
123. TZANKOV, A. et al. Prognostic significance of CD20 expression in classical Hodgkin lymphoma: A clinicopathological study of 119 cases. **Clin. Cancer Research.** v.9, p.1381-6, 2003.
124. ULMANN, J. E.; MORAN, E. M. Clinical course and complications in Hodgkin's disease. **Arch. Intern. Med.** v.131, p.332-53, 1973.
125. VASSALO, J. et al. Further remarks on the expression of CD20 in classical Hodgkin's lymphomas. **Haematologica.** v.3, n.87, ELT17, 2002.
126. VON WASIELEWSKI, R. et al. Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease An Immunohistochemical Analysis of 208 Reviewed Hodgkin's Disease Cases from the German Hodgkin Study Group. **Am. J. Pathol.** v.150, n.3, p.793-803, 1997.
127. VON WASIELEWSKI, R. et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. **Am. J. Pathol.** v.151, n.4, p.1123-30, 1997.
128. WEISS, L. M. et al. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. **Am. J. Pathol.** v.129, p.86-91, 1987.
129. WERNER, M. et al. Characterization of giant cells in Hodgkin's lymphomas by immunohistochemistry applies to randomly collected diagnostic biopsies from the German Hodgkin trial. **Hematol. Oncol.** v.8, p.241-250, 1990.
130. WIECZOREK, R. et al. Monoclonal antibody Leu-22 (L60) permits the demonstration of some neoplastic T cells in routinely fixed and paraffin-embedded tissue sections. **Hum. Pathol.** v.19, p.1434-43, 1988.
131. www.cdc.gov/cancer (10/05/2006)
132. www.inca.gov.br (27/08/2005)

133. www.nlm.nih.gov/exhibition/changingthefaceofmedicine/physicians/biography_221.html (05/09/2006)

134. www.sohe.wisc.edu/depts/history/bios/mendenhall.htm (05/09/2006)

135. www.morbus-hodgkin.de/infoserv/tomhod.htm (05/09/2006)

136. YUNG, L.; LINCH, D. Hodgkin's lymphoma. **Lancet.** v.361, p.943-51, 2003.

137. ZARATE-OSORNO, A. et al. Hodgkin's disease in Mexico: prevalence of Epstein-Barr virus sequences and correlations with histologic subtype. **Cancer.** v.75, n.6, p.1360-6, 1995.

138. ZUKERBERG, L. R. et al. Coexpression of CD 15 and CD 20 by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. **Am. J. Pathol.** v.139, n.3, p.475-83, 1991.

Associação Brasileira de Normas Técnicas: NBR 6023. Rio de Janeiro, 2002.

ANEXO I: Protocolo de Pesquisa

ESTUDO DOS FATORES ENVOLVIDOS NA REFRATARIEDADE DO LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO AO TRATAMENTO INICIAL COM ABVD

Protocolo nº: _____ Biópsia nº: _____ Prontuário nº: _____

Identificação: _____ Sexo: ___ Idade: _____

Endereço: _____ Fone: _____

Data nascimento: ___/___/___ Início tratamento: ___/___/___ Término tratamento: ___/___/___

Resultado da biópsia: ___/___/___ Tempo de doença: ___ anos ___ meses

Tipo histológico:

Depleção linfocítica:

Celularidade mista:

Rico em linfócitos:

Não classificado:

Esclerose nodular:

Marcador	CD 15	CD 20	CD 30	CD 45	LMP ₁	CD45RO	EMA
Positivo							
Negativo							

Grau da doença: I - II - III - IV - Sintomas B: _____

Recorrência da doença: _____ Última consulta: ___/___/___

Incidência de outros cânceres: _____ Data do óbito: ___/___/___

Exames Admissionais:

Hematórito: _____

Sorologias:

Hemoglobina: _____

HIV: _____

Leucócitos totais: _____

HTLV - 1: _____

Linfócitos: ___% _____

HTLV - 2: _____

Plaquetas: _____

Anti - HCV: _____

VHS: _____

Anti - HBV: _____

Glicemia: _____

HbsAg: _____

Albumina: _____

VDRL: _____

Globulinas: _____

Fosfatase alcalina: _____

LDH: _____

Mielograma: _____

Biópsia de medula óssea: _____

Tomografias: _____

Tamanho da maior massa mediastinal: _____

ANEXO II: Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO III: Protocolo de Tratamento de Primeira Linha do Linfoma de Hodgkin

LINFOMA DE HODGKIN
1^a LINHA
ABVD

NOME: _____ PRONT: _____
 TIPO HISTOLÓGICO: _____ ESTADIAMENTO: _____
 PESO: _____ ALTURA: _____ ÁREA: _____

CICLOS Nº: _____

DIA DO CICLO	MEDICAÇÃO	DOSE PREVISTA	DOSE ADMINISTRADA
1	DOXORUBICINA – 25mg/m ² – EV		
	BLEOMICINA – 10mg/m ² – EV		
	VINBLASTINA – 6mg/m ² – EV		
	DACARBAZINA – 375mg/m ² – EV		
15	DOXORUBICINA – 25mg/m ² – EV		
	BLEOMICINA – 10mg/m ² – EV		
	VINBLASTINA – 6mg/m ² – EV		
	DACARBAZINA – 375mg/m ² – EV		
28	Hemograma completo + Plaquetas		
29	Recomeçar o ciclo		

CICLO Nº:	1	2	3	4	5	6
D ₁						
D ₁₅						

ANEXO IV: Protocolo de Tratamento de Refratariedade do Linfoma de Hodgkin

LINFOMA DE HODGKIN REFRATARIEDADE

NOME: _____ PRONT: _____
TIPO HISTOLÓGICO: _____ ESTADIAMENTO: _____
PESO: _____ ALTURA: _____ ÁREA: _____

CICLOS Nº: _____

DIA DO CICLO	MEDICAÇÃO	DOSE PREVISTA	DOSE ADMINISTRADA
1	PLATINUM – 30 mg/m ² (EV)		
	ETOPOSIDE – 75 mg/m ² (Infusão 2h)		
	ARA-C – 700 mg/m ² (Infusão 2h)		
	METILPRED – 120 mg/m ² (EV)		
2	PLATINUM – 30 mg/m ² (EV)		
	ETOPOSIDE – 75 mg/m ² (Infusão 2h)		
	METILPRED – 120 mg/m ² (EV)		
3 à 5	PLATINUM – 30 mg/m ² (EV)		
	METILPRED – 120 mg/m ² (EV)		
6 à 28	Reposo terapêutico		
28	Hemograma completo + Plaquetas		
29	Recomeçar o ciclo		